

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-349572

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 D 233/64	1 0 5	C 0 7 D 233/64
233/56		233/56
233/61	1 0 1	233/61
233/88		233/88
235/08		235/08

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-98969
 (22) 出願日 平成11年(1999)4月6日
 (31) 優先権主張番号 P P 2 8 5 8
 (32) 優先日 1998年4月7日
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (A U)

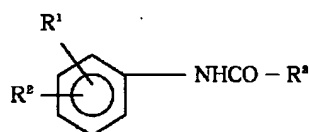
(71) 出願人 000005245
 藤沢薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 (72) 発明者 伊藤 清隆
 兵庫県明石市二見町東二見1279-207
 (72) 発明者 グレン W スピアース
 大阪府池田市緑が丘2-2-13-C101
 (72) 発明者 高橋 史江
 東大阪市菱屋西3-4-29
 (72) 発明者 山田 明
 藤井寺市沢田4-8-30
 (74) 代理人 弁理士 ▲吉▼川 俊雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規アミド誘導体およびその塩

(57) 【要約】

【解決手段】 一般式：

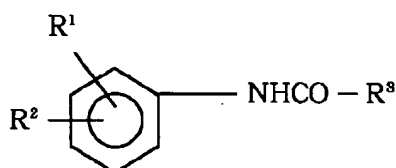


(式中、R¹は適当な置換基を有していてもよい複素環基、R²は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアシル基、R³は適当な置換基を有していてもよい縮合または非縮合フェニル基、または適当な置換基を有していてもよいピリジル基である。)で示される化合物およびその塩。

【効果】 本発明の化合物またはその塩は5-ヒドロキシトリプトアミン拮抗作用等のような薬理活性を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式：



(式中、R¹は適当な置換基を有していてもよい複素環基、R²は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアシル基、R³は適当な置換基を有していてもよい縮合または非縮合フェニル基、または適当な置換基を有していてもよいピリジル基である。)で示される化合物およびその塩。

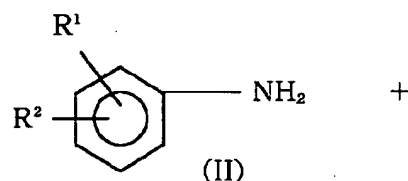
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規アミド誘導体およびその塩に関する。特に5-ヒドロキシトリプトアミン(5-HT)拮抗作用等の薬理活性を有する新規アミド誘導体およびその塩に関する。該アミド誘導体またはその塩はヒトおよび動物の例えば、不安症、鬱病、強迫神経症、片頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系(CNS)の障害、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどのような薬物乱用による禁断症状、精神分裂症、あるいは脊髄の外傷に関連した障害および/または、水頭症のような頭部の疾患等のあるいは予防に対する5-HT拮抗作用として有用である。

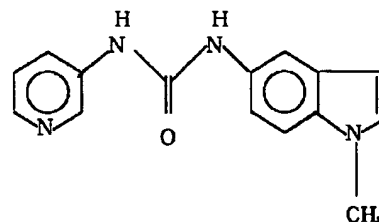
【0002】

【従来の技術】この分野の従来の技術に関しては、次の



もしくはアミノ基における
その反応性誘導体またはその塩

一般式の化合物が知られている。

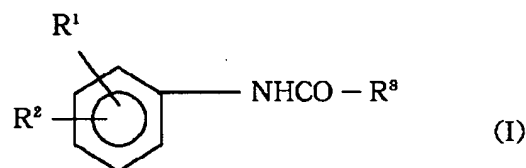


(WO 93/18026)

【0003】

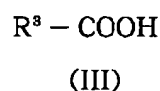
【発明の開示】広範な研究の結果、本発明の発明者は強力な薬理活性を有するアミド誘導体を得ることができた。本発明のアミド誘導体は新規であり、次の一般式(I)によって示すことができる。

一般式：

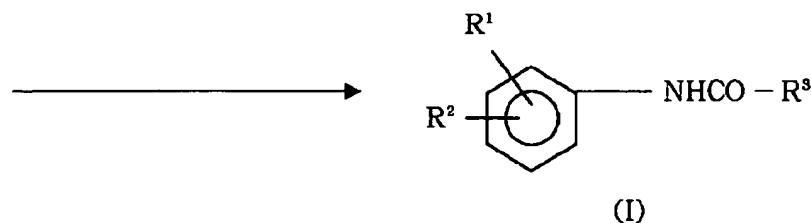


(式中、R¹は適当な置換基を有していてもよい複素環基、R²は水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアシル基、R³は適当な置換基を有していてもよい縮合または非縮合フェニル基、または適当な置換基を有していてもよいピリジル基である。)で示される化合物。

【0004】本発明の目的化合物(I)は次の方法により製造することができる。



もしくはカルボキシ基における
その反応性誘導体またはその塩



【0005】(式中、R¹、R²、およびR³はそれぞれ前記に同じ)

【0006】また、目的化合物(I)は下記の実施例に

示す方法によっても製造することができる。さらに、上記製造法によって得られる目的化合物(I)は、後述の実施例に示すように、その側鎖を、本発明の化合物の範囲

内で変換することができる。

【0007】化合物(I)、(II)および(III)の好適な塩は慣用の無毒性で医薬として許容可能な塩であり、そしてそれらには塩基との塩または酸付加塩、例えば無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩；有機塩基との塩、例えば、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N'-N-ジベンジルエチレンジアミン塩等)等；無機酸付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、燐酸等)；有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩(例えば、蟻酸塩、酢酸塩トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)；塩基性または酸性アミノ酸との塩(例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との塩等があり、そしてその好ましい例は酸付加塩である。

【0008】本明細書の上記および以下の記載において、本発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。

【0009】「低級」とは、特に指示しない限り、炭素原子1から6個、好ましくは1から4個の炭素原子を意味する。

【0010】好適な「低級アルキル基」としては、1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては1から4個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはメチルが挙げられる。

【0011】「適当な置換基を有していてもよい複素環基」の好適な「複素環基」としては下記に「複素環」の例として挙げられているものが挙げられる。「適当な置換基を有していてもよい複素環基」の好適な「置換基」としては薬学の分野で用いられる慣用の置換基であり、アル(低級)アルキル(例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、トリチル等)、メチルチオ、エチルチオ等、アミノ、上記の低級アルキル、下記のアリール等が挙げられる。これら置換基は1又は2以上有していてもよい。

【0012】「縮合または非縮合フェニル」とは炭素環または複素環で縮合されてもよいフェニルであり、炭素環としては、ベンゼン、ナフタレン、インデン、ピフェニレン、フルオレン等が挙げられ、複素環としては、窒素原子1乃至4個を含む3乃至8員(より好ましくは5乃至6員)の不飽和複素単環基、例えば、ピロル、ピロリン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ジヒド

ロピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン等；

【0013】酸素原子1乃至2個および窒素原子1乃至3個を含む3乃至8員(より好ましくは5乃至6員)の不飽和複素単環基、例えば、オキサゾール、イソオキサゾール等；

【0014】硫黄原子1乃至2個および窒素原子1乃至3個を含む3乃至8員(より好ましくは5乃至6員)の不飽和複素単環基、例えばチアゾール、イソチアゾール等；硫黄原子1乃至2を含む3乃至8員(より好ましくは5乃至6員)の不飽和複素単環基、例えば、チオフェン、ジヒドロジチン等；

【0015】酸素原子を含む3乃至8員(より好ましくは5乃至6員)の不飽和複素環基、例えば、フラン等；

【0016】酸素原子および硫黄原子1乃至2個を含む不飽和複素単環基、例えば、ジヒドロオキサチン等；

【0017】窒素原子1乃至4個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インドール、イソインドール、インドリン、インドリジン、ベンズイミダゾール、テトラヒドロベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、インダゾール、ベンゾトリアゾール、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、3H-ピロロ[1, 2-c][1, 4]オキサジン等；

【0018】酸素原子1乃至2および窒素原子1乃至3個を含む不飽和複素単環基、例えばベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール等；

【0019】硫黄原子1乃至2を含む不飽和複素単環基、例えば、ベンゾチオフェン、ベンゾジチン等；

【0020】硫黄原子1乃至2個および窒素原子1乃至3個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インデノ[3, 2-d]チアゾール等；

【0021】窒素原子1乃至3個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インデノ[3, 2-d]ピリジン、カルバゾール、インドール、シクロペンテノインドール等；

【0022】酸素原子1乃至2を含む不飽和複素環基、例えば、ベンズオキサチン等；

【0023】酸素原子を含む不飽和縮合複素環基、例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン等；等が挙げられる。

【0024】好適な「縮合および非縮合フェニル」としては、フェニル、ナフチル(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル)、フルオレニル(例えば、1-フルオレニル、4-フルオレニル等)、インドリル(例えば、4-インドリル等)、ジベンゾチエニル(例えば、1-ジベンゾチエニル等)、ジベンゾフリル(例えば、1-ジベンゾフリル等)、ピロロ[1, 2-a]インドリニル(例えば、ピロロ[1, 2-a]インドリン-6-イル等)4H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンズオキサジニル(例えば、4H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンズオキサジン-6-イル等)が挙げられる。

【0025】「縮合および非縮合フェニル」および「ピ

リジル」の好適な置換基は薬学の分野で用いられる置換基であり、上記の低級アルキル、下記のジ低級アルキルアミン、下記の低級アルコキシ、下記のハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、（下記のハロゲン、上記の低級アルキル、下記の低級アルコキシで置換されていてもよい）下記のアリール、下記のアリール（低級）アルコキシ、下記のハロゲン化アリール、アル（低級）アルキル、下記のアリールオキシ、下記のアロイル、下記のアリール（低級）アルカノイル、下記の複素環基、下記のオキソ、ニトロ、アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ等が挙げられる。

【0026】好適な「低級アルコキシ基」としては、1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては1から4個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはメトキシが挙げられる。

【0027】好適な「ジ（低級）アルキルアミン」としては、ジメチルアミン、ジエチルアミンが挙げられる。

【0028】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0029】好適な「アシル基」としては、カルボキシル、カルバモイル、脂肪族アシルおよび芳香環または複素環を含むアシル基が挙げられる。

【0030】このアシル基は例えば有機カルボン酸、有機炭酸、有機硫酸、有機スルホン酸、そしてカルボン酸から誘導される。

【0031】好適な該アシルは次のように例示できる。カルバモイル；低級または高級アルカノイル基（例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、アンデカノイル、ドデカノイル、トリダカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル等）、低級または高級シクロアルキルカルボニル基（例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、低級または高級アルカネスホニル基（例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等）、低級または高級アルコキシスルホニル基（例えばメトキシスルホニル、エトキシスルホニル等）の脂肪族アシル基等；アロイル基（例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等）、アル（低級）アルカノイル基（例えばフェニル（低級）アルカノイル等）の芳香アシル基等が挙げられる。

【0032】上記に挙げられたアシル部分については1

から5の同じ、もしくは異なる好適な置換基、例えばハロゲン基（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ヒドロキシ基、カルボキシ基、保護されたヒドロキシ基、保護されたカルボキシ基、モノ（もしくはジもしくはトリ）ハロ（低級）アルキル基、N、N-ジ（低級）アルキルアミノ基（例えばN、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジプロピルアミノ、N、N-ジブチルアミノ、N、N-ジペンチルアミノ、N、N-ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ等）等が挙げられる。

【0033】好適な「低級アルコキシカルボニル」としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。

【0034】好適な「アル（低級）アルキルアミノカルボニル」としては、ベンジルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0035】好適な「複素環カルボニル」としては、モリホリノカルボニル等が挙げられる。

【0036】好適な「アリールアミノカルボニル」としては、フェニルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0037】好適な「ジ（低級）アルキルアミノカルボニル」としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0038】「アリールオキシ」、「アロイル」および「アリール（低級）アルカノイル」の好適な「アリール」およびアリール部としてはフェニル、ナフチル等が挙げられる。上記に挙げられた「アリール」およびアリール部分は好適な置換基、例えばトリハロ（低級）アルキル（例えば、トリフルオロメチル等）等によって置換できる。

【0039】好適な「アリール（低級）アルカノイル」としてはフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等が挙げられる。上記の「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基が挙げられる。好ましい複素環基としては、ピロリル、ピリジル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、オキサゾリル等が挙げられる。

【0040】上記の「複素環基」は上記に記載の低級アルキル、アリール等の好適な置換基によって置換することができる。目的化合物（I）の製造法を下記に詳細に説明する。目的化合物（I）またはその塩は化合物（I I）もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物（I I I）もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることに

よって製造することができる。

【0041】化合物(II)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(II)とアルデヒド、ケトン等のカルボニル化合物との反応によって生成されるシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物(II)とビス(トリメチルシリル)アセドアミド、モノ(トリメチルシリル)アセドアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のシリル化合物との反応によって生成されるシリル誘導体；化合物(II)を三塩化燐またはホスゲンと反応させて生成される誘導体等を挙げることができる。

【0042】化合物(II)とその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)に例示したものが挙げられる。

【0043】化合物(III)のカルボキシ基の好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては酸塩化物；酸アジド；置換磷酸（例えばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸等）、ジアキル磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、（低級）アルカンスルホン酸【例えばメタンスルホン酸等】、脂肪族カルボン酸【例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等】もしくは芳香族カルボン酸【例えば安息香酸等】等の酸との混合酸無水物；対称無水酸、イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル【例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔 $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$ 〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等】；もしくはN-ヒドロキシ化合物【例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等】のエステル等を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(III)の種類に応じてこれらの中から適宜選択することができる。

【0044】化合物(III)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、アルカリ金属塩【例えばナトリウム塩、カリウム塩等】、アルカリ土類金属塩【例えばカ

ルシウム塩、マグネシウム塩等】、アンモニウム塩、有機塩基塩【例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等】のような塩基性塩、および化合物(I)について例示した酸付加塩を挙げることができる。

【0045】反応は通常、水、アルコール【例えばメタノール、エタノール等】、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等の慣用の溶媒中、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行うことができる。これらの溶媒中、親水性溶媒は、水との混合物として使用することもできる。

【0046】この反応で、化合物(III)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合、反応は慣用の縮合剤の存在下で行うことが好ましく、縮合剤の例としては、カルボジイミド類またはその塩【例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩】、N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ジフェニル磷酸アジド、ジエチル磷酸シアニダート、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)塩化ホスフィン等；N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ケテンイミン化合物【例えば、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン等】；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリ磷酸エチル；ポリ磷酸イソプロピル；オキシ塩化リン（塩化ホスホリル）；三塩化リン；ジフェニル磷酸アジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロ蟻酸低級アルキル【例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等】；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩；ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロ磷酸塩；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N'-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸、トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬；等を挙げることができる。

【0047】本反応はまた、アルカリ金属炭酸水素塩、

トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N，N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機または有機の塩基の存在下で行うことができる。

【0048】反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温、または加温下で反応は行われる。

【0049】本発明の目的化合物（I）は、抽出、沈殿、分別結晶、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の常用により単離、精製することができる。

【0050】この様にして得られた目的化合物（I）は、慣用の方法でその塩に変えることができる。

【0051】目的化合物（I）およびその医薬として許容しうる塩は、溶媒和〔例えば包接化合物（例えば水和物等）〕を含む。

【0052】本発明の目的化合物（I）は、5-HT拮抗作用、特に5-HT_{2C}拮抗作用のような薬理学的活性を示し、従って、不安症、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系（CNS）障害、コカイン、エタノール、ニコチン、ベンゾアゼピンのような薬物乱用による禁断症状、精神分裂症、あるいは脊髄の外傷に関連した障害そして／または、水頭症のような頭部の疾患等の治療あるいは予防に対する5-HT拮抗作用として有用である。

【0053】治療あるいは予防の投与目的で、本発明の目的化合物（I）およびその医薬上許容しうる塩は、経口の、腸管外からの、および外用の投与に適した有機または無機の固体状または液状賦形剤のような医薬上許容しうる担体と混合して該化合物を有効成分として含有する慣用の医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤としては、錠剤、糖衣錠、顆粒、カプセルのような固体状、あるいは溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状のものが挙げられる。

【0054】必要に応じて、上記製剤中には、補助成分、安定化剤、潤滑剤、あるいは他の一般的に用いられる添加剤、例えばラクトース、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂およびエチレングリコール等を含有させてもよい。

【0055】化合物（I）の投与量は、患者の年齢および状態、病気あるいは状態の種類、適用される化合物（I）の種類により変化する。一般には、一日当たり0.01mgから約500mg程度が患者に投与される。病気の治療には、発明の目的化合物（I）が、平均一回投与量約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mgとして用いられる。

【0056】以下、製造例および実施例に従って、本発明をさらに詳細に説明する。

【0057】製造例1

3-ニトロアニリン（5.0g）の1，2-ジクロロメタン（50ml）溶液にジメトキシアセトアルデヒド（粗、7.54g）、酢酸（2.07ml）およびナトリウムトリス（アセトキシ）ボロハイドレート（15.34g）を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液（150ml）で冷却する。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムを用いたクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-クロロホルム（1:1 v/v）で溶出し、N-（2，2-ジメトキシエチル）-3-ニトロアニリン（3.30g）を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1623, 1531

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.22 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.32 (6H, s), 4.49 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.38 (1H, br. t, $J=6\text{Hz}$), 7.00-7.20 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m)

【0058】製造例2

N-（2，2-ジメトキシエチル）-3-ニトロアニリン（1.0g）の塩化メチレン（20ml）溶液に、トリエチルアミン（1.84ml）とアセチルクロリド（0.70ml）を加え、室温で2時間攪拌する。混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、粗N-アセチル-N-（2，2-ジメトキシエチル）-3-ニトロアニリン（1.41g）を得、更に精製することなく次の工程に用いる。

IR (KBr, cm^{-1}): 1664

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.00 (3H, s), 3.25 (6H, s), 3.76 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.45-4.60 (1H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 8.10-8.30 (2H, m)

【0059】製造例3

N-アセチル-N-（2，2-ジメトキシエチル）-3-ニトロアニリン（1.00g）の酢酸（30ml）溶液に、酢酸アンモニウム（0.86g）を加え、2時間還流する。冷却後、酢酸を留去し、生成した塊をクロロホルムに溶解する。溶液を1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、2-メチル-1-（3-ニトロフェニル）イミダゾール（0.10g）を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1525

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.83 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$), 8.25-8.35 (2H, m)

【0060】製造例4

N-[3-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)フェニル]フルロレン-1-カルボキサミド

IR (KBr, cm^{-1}): 1655, 1614, 1547

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.14 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.32 (6H, s), 4.18 (2H, s), 4.52 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.64 (1H, br. t, $J=6\text{Hz}$), 6.35-6.45 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.30-7.75 (5H, m), 7.96 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.08 (1H, s)

【0061】製造例5

N-[3-(, 2-ジメトキシエチルアミノ)フェニル]フルオレン-1-カルボキサミド (100mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)チオウレア (75mg)、トリエチルアミン (90 μ l) および2-クロロ-1-メチルピルジニウムヨージド (79mg) を加える。混合物を室温で1週間攪拌する。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去し、シリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (0~3%, v/v) で溶出し、1, 2-ビス(t-ブトキシカルボニル)-3-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-3-[フルオレン-1-カルボキサミド]フェニル]グアニジン (0.18g) を得る。

IR (KBr, cm^{-1}):

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (9H, s), 1.37 (9H, s), 3.25 (6H, s), 3.74 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.18 (2H, s), 4.61 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.78 (1H, td, $J=7\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.30-7.80 (6H, m), 7.97 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.05-8.20 (2H, m), 9.29 (1H, s), 10.43 (1H, s)

【0062】製造例6

3-ニトロアニリン (13.81g) の水 (100ml) 中懸濁液にリン酸 (9.8g)、グリオキサール (40%水中, 11.5ml) およびホルムアルデヒド (35%水中, 8.6ml) を加える。混合物を90℃まで加熱し、塩化アンモニウム水溶液 (10.7g 40ml 水中) を1時間以上かけて滴下して加える。95℃で更に10分間攪拌後、混合物を冷却し、水酸化カリウム固形物 (22.4g) を加え、混合物をクロロホルム-メタノール (9:1 v/v) で3回抽出する。抽出液を合わせ、4N塩酸で抽出する。この酸性溶液を氷浴で冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH12の

アルカリ性にする。生成した沈殿を集め、水で洗浄し、乾燥し、1-(3-ニトロフェニル)イミダゾール (13.55g) を得る、既知のサンプルで同定される (A. L. Johnson et. al., J. Med. Chem. 12, 1024 (1969))。

IR (KBr, cm^{-1}):

NMR (DMSO- d_6 , δ):

【0063】製造例7

N-ベンジル-5-(イミダゾール-1-イル)-3-ニトロベンズアミド IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1539

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.56 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 8.02 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.58 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.60-8.70 (2H, m), 9.48 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

【0064】製造例8

1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)イミダゾール

IR: (KBr, cm^{-1}): 1595

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.25-8.40 (2H, m)

【0065】製造例9

1-(3-ニトロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

mp: 赤い油状物

IR (KBr, cm^{-1}):

MASS: 244 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.77 (4H, br. s), 2.60 (4H, br. s), 7.81 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.90-8.00 (2H, m), 8.20-8.30 (2H, m)

【0066】製造例10

1-(3-エトキシカルボニル-5-ニトロフェニル)イミダゾール

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1535

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.39 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 8.07 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.50-8.60 (3H, m), 8.77 (1H, t, $J=2\text{Hz}$)

【0067】製造例11

1-(3-ニトロフェニル)イミダゾール (13.85g) のエタノール (70ml) と水 (70ml) 中懸濁液に塩化アンモニウム (1.57g) を加え、110℃油浴でおだやかに還流する。油浴を除き、鉄 (14.3g) を3つに分けて加える。発熱反応を完了させ、混合

物を1時間油浴で還流する。冷却した混合物をセライトで濾過し、溶媒を留去する。得られた塊を1N水酸化ナトリウム水溶液と塩化メチレンとの間で分配する。分取した有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルから結晶化して1-(3-アミノフェニル)イミダゾール(9.23g)を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1650, 1608, 1593, 1510

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.46 (2H, s), 6.53 (1H, dt, $J=7\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$), 6.60-6.75 (2H, m), 7.07 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.67 (1H, t, $J=1\text{Hz}$)

【0068】製造例12

1-(3-アミノフェニル)-2-メチルチオイミダゾール

IR (KBr, cm^{-1}): 1604

MASS: 206 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.50 (3H, s), 5.46 (2H, br. s), 6.40-6.65 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)

【0069】製造例13

1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)イミダゾール(2.00g)のメタノール(50ml)中懸濁液に、パラジウム-活性炭素(10%, 0.2g)を加え、水素雰囲気下5時間攪拌する。反応終了後、触媒を濾去する。濾液の溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕して、1-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)イミダゾール(1.53g)を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1633

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.66 (3H, s), 6.50-6.65 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=1\text{Hz}$)

【0070】製造例14

1-(3-アミノフェニル)-4,5,6,7-テトロヒドロベンズイミダゾールを得、精製することなく使用する。

【0071】製造例15

1-(3-アミノ-5-エトキシカルボニルフェニル)イミダゾール

IR (KBr, cm^{-1}): 1711

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.75 (2H, br. s), 6.96 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.

20-7.25 (2H, m), 7.67 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.23 (1H, s)

【0072】製造例16

N-ベンジル-5-(イミダゾール-1-イル)-3-ニトロベンズアミド(0.17g)のエタノール(10ml)溶液に塩化第2鉄(43mg)、活性炭素(0.3g)およびヒドラジン・1水和物(0.10ml)を加える。混合物を70℃で2時間攪拌する。混合物を冷却後、セライトで濾過し、溶媒を留去する。得られた塊を炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムとの間で分配する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、3-アミノ-N-ベンジル-5-(イミダゾール-1-イル)ベンズアミド(0.10g)を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1648, 1590

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.47 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.61 (2H, br. s), 6.85 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.40 (6H, m), 7.61 (1H, t, $J=1\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.92 (1H, br. t, $J=6\text{Hz}$)

【0073】製造例17

2,2-ジメトキシプロピル-1-アミン(3.22g)のエタノール(60ml)中に、室温で3-ニトロフェニルイソシノネート(3.94g)を加える。混合物を室温で2時間攪拌し、不溶物質を濾去する。濾液の溶媒を留去し、シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、N-(3-ニトロフェニル)-N'-(2,2-ジメトキシプロピル)尿素を黄色結晶として得る。

mp: 110-111℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3408, 3352, 1668, 1558

MASS: 252 (M-MeOH+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20 (3H, s), 3.14 (6H, s), 3.26 (2H, d, $J=5.9$), 6.29 (1H, t, $J=6.0$), 7.46-7.61 (2H, m), 7.76 (1H, dd, $J=7.7, 1.4, 1.4$), 8.53 (1H, dd, $J=2.0, 2.0$), 9.09 (1H, s).

【0074】製造例18

N-(3-ニトロフェニル)-N'-(2,2-ジメトキシプロピル)尿素(4.70g)、メタノール-水(9:1 0.2M, 83ml)および4-トルエンスルホン酸・1水和物(0.47g)を全て溶解するように90分間還流する。冷却後、混合物を氷/水(400ml)中に注ぐ。1時間後、濾取し、水で洗浄し、40℃で減圧下で乾燥し、5-メチル-1-(3-ニトロフェニル)イミダゾロン(2.93g)を黄色結晶として得る。

mp: 213-214°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1678

MASS: 220 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.95 (3H, d, $J=1.3$), 6.35 (1H, q, $J=1.3$), 7.72-7.85 (2H, m), 8.18-8.23 (2H, m), 10.13 (1H, br s).

【0075】製造例19

5-メチル-1-(3-ニトロフェニル)イミダゾロン (0.60g)、トリエチルアミン・塩酸塩 (0.90g)、トルエン (10ml) およびオキシ塩化リン (5ml) の混合物を17時間還流する。室温まで冷却後、溶媒を留去する。トルエン (10ml) を加え、再び溶媒を留去する。塩化メチレン (30ml) と飽和炭酸ナトリウム水溶液 (30ml) を加え、激しく2時間攪拌する。有機層を分取し、塩化メチレン (2回、各々20ml) で水層を抽出する。有機層を合わせ炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。生成した沈殿をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付加し、塩化メチレン/メタノールで溶出し、2-クロロ-5-メチル-1-(3-ニトロフェニル)イミダゾール (0.24g) を淡褐色粉末として得る。

MASS: 238, 240 (M+1, Cl isotopes)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.03 (3H, d, $J=0.9$), 6.86 (1H, q, $J=0.9$), 7.85-7.99 (2H, m), 8.35-8.44 (2H, m).

【0076】製造例20

2-クロロ-5-メチル-1-(3-ニトロフェニル)イミダゾール (0.24g)、メタノール (10ml) および10%パラジウム-炭素 (20mg) の混合物を水素雰囲気下6時間激しく攪拌する。セライトで濾過し、溶媒を留去する。残渣を塩化メチレンに溶解し、1N水酸化ナトリウム (10ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノールの混合溶液で溶出し、3-(5-メチルイミダゾール-1-イル)アニリン (82mg) を黄色油状物として得る。

MASS: 174 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.12 (3H, d, $J=0.9$), 5.41 (2H, br s), 6.45-6.64 (3H, m), 6.77 (1H, dq, $J=1.0, 0.9$), 7.14 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$), 7.63 (1H, d, $J=1.0$).

【0077】製造例21

3'-ニトロ-2-アミノアセトフェノン・塩酸塩 (2.17g) の塩化メチレン (50ml) 中混合物を窒素雰囲気下-40°Cに冷却し、無水プロピオン酸

(1.41ml) を加え、トリエチルアミン (2.93ml) を5分以上かけて滴下する。2時間以上かけて徐々に室温まで暖める。水 (100ml) と塩化メチレン (50ml) を加え、有機層を分取し、食塩で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノール混合溶液で溶出し、酢酸エチルから再結晶し、3'-ニトロ-2-(N-プロピオニル)アミノアセトフェノン (1.84g) を白色結晶として得る。

mp: 122-123°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3386, 1699, 1660

MASS: 237 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 1.01 (3H, t, $J=7.5$), 2.19 (2H, q, $J=7.5$), 4.66 (2H, d, $J=5.6$), 7.85 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$), 8.27 (1H, t, $J=5.6$), 8.41 (1H, ddd, $J=8.0, 1.9, 1.9$), 8.49 (1H, ddd, $J=8.0, 1.9, 1.9$), 8.65 (1H, dd, $J=1.9, 1.9$).

【0078】製造例22

3'-ニトロ-2-(N-プロピオニル)アミノアセトフェノン (1.0g)、トルエン (10ml)、酢酸 (2ml) および40%メチルアミン (2ml) メタノール中混合物を16時間還流する。溶媒を留去し、塩化メチレン、水それから水酸化ナトリウム水溶液を強いアルカリ性になるまで加え、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノールの混合溶媒で溶出し、2-エチル-1-メチル-5-(3-ニトロフェニル)イミダゾールを褐色液状物として得る。

MASS: 232 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 1.26 (3H, t, $J=7.5$), 2.72 (2H, q, $J=7.5$), 3.59 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.74 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.1$), 7.91 (1H, ddd, $J=7.8, 1.4, 1.4$), 8.16-8.21 (1H, m), 8.22 (1H, s).

【0079】製造例23

2-エチル-1-メチル-5-(3-ニトロフェニル)イミダゾール (0.68g)、鉄 (1.0g)、塩化アンモニウム (0.1g)、エタノール (10ml) および水 (5ml) の混合物を1時間還流する。冷却後、セライトで濾過し、食塩水 (50ml)、塩化メチレン (50ml) をそれぞれ加え、有機層を分取し、水層を塩化メチレンで再び抽出する (2回以上、各々25ml)

1)。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノール混合溶媒で抽出し、酢酸エチルから再結晶して、3-(2-エチル-1-メチルイミダゾール-5-イル) アニリン (0.45 g) を白色結晶として得る。

mp: 119-120°C (EtOAc)

IR (KBr, cm^{-1}): 3408, 3332, 3213, 1602

MASS: 202 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23 (3H, t, $J=7.5$), 2.68 (2H, q, $J=7.5$), 3.49 (3H, s), 5.16 (2H, br s), 6.49-6.59 (3H, m), 6.76 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8)。

【0080】製造例24

3'-ニトロ-2-(N, N-ジホルミルアミノ) アセトフェノン

mp: 126-127°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1705, 1670

NMR (CDCl_3 , δ): 5.14 (2H, s), 7.76 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0), 8.31 (1H, ddd, $J=7.8$, 1.2, 1.2), 8.51 (1H, ddd, $J=8.2$, 2.2, 1.1), 8.81 (1H, dd, $J=1.9$, 1.9), 9.06 (2H, s)。

【0081】製造例25

3'-ニトロ-2-(N-ホルミルアミノ) アセトフェノン

mp: 126-128°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3375, 1699, 1668

NMR (CDCl_3 , δ): 4.89 (1H, d, $J=4.6$, 0.8), 6.67 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0), 8.31 (1H, ddd, $J=7.8$, 1.3, 1.3), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, ddd, $J=8.2$, 2.2, 1.0), 8.83 (1H, dd, $J=1.9$, 1.9)。

【0082】製造例26

1-メチル-5-(3-ニトロフェニル) イミダゾール

mp: 151-153°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1560, 1523, 1489

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.75 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=1.1$), 7.75 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0),

7.79 (1H, d, $J=1.1$), 7.99 (1H, ddd, $J=7.8$, 1.1, 1.1), 8.21 (1H, ddd, $J=8.2$, 2.3, 1.0), 8.29 (1H, dd, $J=1.9$, 1.9)。

【0083】製造例27

3-(1-メチルイミダゾール-5-イル) アニリン

mp: 88-89°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 3300, 3192, 1635, 1603, 1495

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.63 (3H, s), 5.17 (2H, br s), 6.52-6.60 (2H, m), 6.65 (1H, dd, $J=1.8$, 1.8), 6.92 (1H, d, $J=1.1$), 7.08 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7), 7.63 (1H, d, $J=1.1$)。

【0084】製造例28

2-ホルミルアミノ-3'-ニトロアセトフェノン

(0.35 g) のトルエン (10 ml) 中懸濁液にベンジルアミン (0.21 ml) を加え、得られた混合物を 150°C で8時間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物の溶媒を減圧下で留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとn-ヘキサン1:1混合物、酢酸エチルおよび3%エタノールの酢酸エチル中で順に溶出する。目的化合物を含む画分を集め、減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテルで粉砕して、3-(1-ベンジルイミダゾール-5-イル) ニトロベンゼン (0.235 g) を得る。

LD-mass; 280.2 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.40 (2H, s), 6.90-7.05 (2H, m), 7.05-7.40 (4H, m), 7.66 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.05-8.24 (2H, m)

【0085】製造例29

3-(1-ベンジルイミダゾール-5-イル) ニトロベンゼン (0.22 g) のエタノール (5 ml) と水 (1 ml) との混合溶液に塩化アンモニウム (17 mg) を加え、鉄の粉末 (0.154 g) を加え、混合物を 110°C で1時間加熱する。室温まで冷却後、沈殿をセライトにより濾去し、エタノールと塩化メチレンで順次洗浄する。濾液を合わせ、洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣を水に入れる。水溶液を pH 12 付近に調整し、目的化合物を数回塩化メチレンで抽出する。抽出液を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで粉砕して、3-(1-ベンジルイミダゾール

ル-5-イル) アニリン (0.172 g) を得る。
LD-mass; 250.2 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ); 5.14 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.40-6.65 (3H, m), 6.83-7.10 (4H, m), 7.10-7.40 (3H, m), 7.77 (1H, s)

【0086】製造例30

3-ニトロ安息香酸ヒドラジド (1.81 g) とイソチオシアン酸メチル (731 mg) の1-ブタノール (70 ml) 中懸濁液に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-7-エン (0.4 ml) を加え、4時間還流する。混合物を冷却し、水中に注ぐ。沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、3-(2, 3-ジヒドロ-4-メチル-3-チオキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ニトロベンゼン (1.16 g) を得る。

APCl-mass; m/z 237 (M+H⁺)
NMR (DMSO-d₆): δ; 3.57 (3H, s), 7.87 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.54 (1H, s), 14.09 (1H, broad s)

【0087】製造例31

3-(2, 3-ジヒドロ-4-メチル-3-チオキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ニトロベンゼン (0.5 g) の酢酸 (20 ml) 中懸濁液に亜硝酸ナトリウム (584 mg) の水 (3 ml) 溶液を滴下して加え、100℃で1時間攪拌する。混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルで稀釈し、食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾過し、乾燥し、1-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-1, 3, 4-トリアゾール (393 mg) を得る。

APCl-mass; m/z 205 (M+H⁺)
NMR (CDCl₃): δ; 3.87 (3H, s), 7.75 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.14 (1H, dt, J=8.0 Hz, 1.4 Hz), 8.27 (1H, s), 8.39 (1H, dt, J=8.0 Hz, 1.4 Hz), 8.55 (1H, t, J=1.4 Hz)

【0088】製造例32

1-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-1, 3, 4-トリアゾール (163 mg) のエタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) 中懸濁液をパラジウム-炭素 (10% w/w, 50% wet, 80 mg) で水素雰囲気下4時間水素添加する。触媒を濾去し、濾液の溶媒を留去し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルから結晶化して、1-メチル-5-(3-アミ

ノフェニル)-1, 3, 4-トリアゾール (139 mg) を得る。

APCl-mass; m/z 175 (M+H⁺)
NMR (DMSO-d₆): δ; 3.69 (3H, s), 5.2-5.4 (2H, broad s), 6.69 (1H, dd, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.18 (1H, dt, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 8.51 (1H, s)

【0089】製造例33

3-アミノ-9-フルオレノン (0.52 g) の塩酸 (28%, 1 ml) 溶液に硝酸ナトリウム水溶液 (184 mg, 1 ml 水中) を滴下して加え、0~5℃で30分間攪拌する。炭酸カリウムでpH6に調整後、混合物をシアン化カリウム (0.45 g) とシアン化第一銅 (0.31 g) の水 (3 ml) とベンゼン (3 ml) との溶液に氷浴中冷却下に滴下して加える。生成する沈殿を濾去し、ベンゼンで洗浄する。濾液と洗浄液を合わせ、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉碎し、3-シアノ-9-フルオレノン (0.22 g) を得る。

IR (KBr, cm⁻¹): 2225, 1711
MASS: NMR (DMSO-d₆, δ): 7.48 (1H, t, J=7 Hz), 7.60-7.80 (3H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.38 (1H, s)

【0090】製造例34

3-シアノ-9-フルオレノン (0.21 g) の硫酸 (50%, 20 ml) 中懸濁液を5時間還流する。冷却後、混合物を水 (100 ml) 中に注ぎ、クロロホルム-メタノール (9:1, v/v) で抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出する。水溶液を濃塩酸でpH1に調整し、生成する沈殿を集め、水で洗浄し、9-フルオレノン-3-カルボン酸 (66 mg) を得る。

IR (KBr, cm⁻¹): 1714, 1685
MASS: 223 (M-1⁻)
NMR (DMSO-d₆, δ): 7.43 (1H, t, J=7 Hz), 7.60-7.80 (3H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.31 (1H, s), 13.5 (1H, br. s)

【0091】製造例35

9-フルオレノン-3-カルボン酸 (55 mg) のメタノール (10 ml) 溶液にパラジウム-活性炭素 (10%, 30 mg) を加え、水素雰囲気下8時間攪拌する。触媒を濾去し、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉碎して、3-フルオレンカルボン酸 (45 mg) を得る。

IR (KBr, cm^{-1}): 1682

MASS: 209 ($M-1$)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.01 (2H, s), 7.30-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)

【0092】製造例36

1-フルオレンカルボン酸 (500mg)、N-クロロスクシンイミド (350mg)、アセトニトリル (2ml) および濃塩酸 (0.4ml) の混合物を 50°C で 17 時間加熱する。室温まで冷却し、生成する沈殿を濾取し、アセトニトリル (3回、各々 1ml) で洗浄する。メタノールから再結晶し、ついで酢酸から 3 回再結晶し、7-クロロ-1-フルオレンカルボン酸 (0.17g) を褐色の粉末として得る。

mp: $281-283^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 2500-3000 (COOH), 1682

MASS: 259, 261 (3:1 ratio, Cl isotopes, $M-H_2O+MeOH+1$)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.24 (2H, s), 7.46 (1H, dd, $J=8.2$, 2.0), 7.55 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6), 7.72 (1H, d, $J=2.0$), 7.92 (1H, dd, $J=7.7$, 1.0), 7.98 (1H, d, $J=8.2$), 8.18, (1H, dd, $J=7.6$, 1.0).

【0093】製造例37

4-カルボメトキシ-1-インダノン (0.95g)、ビリジニウムトリブロミド (1.68g) および酢酸 (10ml) の混合物に室温で 30% 臭化水素酸 (2ml) の酢酸中 (全て溶解) を加える。20分後、氷/水 (300ml) 中に注ぐ。30分後、結晶を濾取し、水で洗浄し、2-ブロモ-4-カルボメトキシ-1-インダノン (1.30g) を白色結晶として得る。

mp: $114-115^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1710

MASS: 291, 293 ($M+23$, Br isotopes)

NMR (CDCl_3 , δ): 3.79 (1H, d, $J=19.7$, 3.0), 3.97 (3H, s), 4.20 (1H, dd, $J=19.7$, 7.4), 4.67 (1H, dd, $J=7.4$, 3.0), 7.56 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6), 8.05 (1H, dd, $J=7.6$, 1.2), 8.36 (1H, dd, $J=7.6$, 1.2).

7.6, 1.2), 8.36 (1H, dd, $J=7.6$, 1.2).

【0094】製造例38

硫化リン (2.22g)、ジオキサン (25ml) およびホルムアルデヒド (9.9ml) の混合物を 1 時間還流する。 50°C に冷却し、2-ブロモ-4-カルボメトキシ-1-インダノン (1.00g) を含む反応フラスコに注ぐ。1 時間還流し、冷却後、氷/水 (200ml) 中に注ぎ、炭酸ナトリウムを充分に加えて塩基性にし、30分間放置し、生成する沈殿を濾取し、水で洗浄する。塩化メチレンと食塩水 (各々 50ml) に溶解し、有機層を分取し、水層を塩化メチレン (2回以上、各々 25ml) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノールの混液で溶出し、メタノールから再結晶し、インデノ [3, 2-d] チアゾール-7-カルボン酸メチル (0.51g) を褐色の結晶として得る。

mp: $136-137^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 1716

MASS: 232 ($M+1$)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.56 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7), 7.87 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1), 7.96 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1), 9.22 (1H, s).

【0095】製造例39

インデノ [3, 2-d] チアゾール-7-カルボン酸メチル (0.28g) のメタノール (5ml) 中混合物に 1N 水酸化ナトリウム (5ml) を加える。室温で 24 時間攪拌する。溶媒を留去する。水 (10ml)、ついで 1N 塩酸 (6ml) を加える。1 時間後、生成する沈殿を濾取し、水で洗浄し、 40°C 減圧下で乾燥し、インデノ [3, 2-d] チアゾール-7-カルボン酸 (0.24g) を赤色粉末として得る。

mp: $270-273^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 1709

MASS: 218 ($M+1$)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.25 (2H, s), 7.54 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6), 7.85 (1H, dd, $J=7.8$, 1.1), 7.93 (1H, dd, $J=7.5$, 1.1), 9.21 (1H, s), 13.16 (1H, br s).

【0096】製造例40

3-(プロモアセチル) ベンゾニトリル

mp: $59-61^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): 2229, 1707

MASS: 224, 226 (1:1 ratio,

Br isotopes, $M+1$)
NMR (CDCl_3 , δ): 4.42 (2H, s), 7.66 (1H, dd, $J=7.9$, 7.9), 7.90 (1H, ddd, $J=7.7$, 1.4, 1.4), 8.22 (1H, ddd, $J=7.9$, 1.3, 1.3), 8.28 (1H, dd, $J=1.3$, 1.3)

【0097】製造例41

3-(プロモアセチル)ベンゾニトリル (8.05 g) のジメチルホルムアミド (36 ml) 中混合物に室温でジホルミルイミドナトリウム塩 (3.41 g) を加える。ゆっくりと全ての物質を溶解する。1時間後、TLC は3-(プロモアセチル)ベンゾニトリルが全て消費されたことを示す。混合物を酢酸エチル/水 (180 ml / 180 ml) 中に注ぎ、分取した有機層を水 (2回、各々180 ml) で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノールの混液で溶出し、酢酸エチルから再結晶し、3-(N, N-ジホルミルアミノアセチル)ベンゾニトリル (3.74 g) を白色結晶として得る。

mp: 120-121°C

IR (KBr, cm^{-1}): 2231, 1707, 1668

MASS: 189 ($M-\text{CO}+1$)

NMR (CDCl_3 , δ): 5.08 (2H, s), 7.68 (1H, dd, $J=7.9$, 7.9), 7.92 (1H, ddd, $J=7.8$, 1.4, 1.4), 8.20 (1H, ddd, $J=7.9$, 1.2, 1.2), 8.26 (1H, dd, $J=1.5$, 1.5), 9.05 (2H, s).

【0098】製造例42

3-(N, N-ジホルミルアミノアセチル)ベンゾニトリル (3.74 g)、メタノール (25 ml) および塩化メチレン (25 ml) の混合物に室温でトリエチルアミン (10 μ l) を加える。室温で90分間攪拌する。溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノールの混液で溶出し、酢酸エチルで再結晶し、3-(N-ホルミルアミノアセチル)ベンゾニトリル (2.51 g) を白色結晶として得る。

mp: 124-125°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3386, 2231, 1705, 1664

MASS: 189 ($M+1$)

NMR (CDCl_3 , δ): 4.83 (1H, dd, $J=4.5$, 0.8), 6.62 (1H, br s), 7.68 (1H, dd, $J=7.8$,

7.8), 7.92 (1H, ddd, $J=7.7$, 1.4, 1.4), 8.19 (1H, dd, $J=7.9$, 1.3, 1.3), 8.28 (1H, dd, $J=1.4$, 1.4), 8.36 (1H, br s).

【0099】製造例43

3-(N-ホルミルアミノアセチル)ベンゾニトリル (0.80 g) とオキシ塩化リン (5 ml) の混合物を1時間還流する。冷却後、溶媒を留去する。塩化メチレン (50 ml) と水を加え、ついで1N水酸化ナトリウムを強アルカリ性になるまで加える。有機層を分取し、水層を塩化メチレン (2回、各々25 ml) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノール混液で溶出し、メタノールから再結晶し、3-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル (0.50 g) を淡褐色粉末として得る。

mp: 136-137°C

IR (KBr, cm^{-1}): 2229

MASS: 171 ($M+1$)

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.70 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8), 7.85 (1H, ddd, $J=8$, 1.1), 7.89 (1H, s), 8.05 (1H, ddd, $J=8$, 1, 1), 8.25 (1H, dd, $J=1$, 1), 8.54 (1H, s).

【0100】製造例44

3-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル (0.47 g) と濃塩酸 (5 ml) の混合物を1時間還流する。冷却後、氷/水 (100 ml) 中に注ぐ。30分後、生成する沈殿を濾取し、水で洗浄し、40°C、減圧下で乾燥し、3-(オキサゾール-5-イル)安息香酸 (0.38 g) を褐色粉末として得る。

mp: 250-252°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1691

MASS: 190 ($M+1$)

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.62 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8), 7.84 (1H, s), 7.91-8.01 (2H, m), 8.25 (1H, dd, $J=1$, 1), 8.50 (1H, s), 13.22 (1H, br s).

【0101】製造例45

3-(N-ホルミルアミノアセチル)ベンゾニトリル (0.80 g)、トルエン (10 ml) および硫化リン (0.80 g) の混合物を5時間還流し、ついで、硫化リン (0.80 g) を更に加え、2時間還流する。冷却後、固体残渣から傾しゃし、固体残渣を塩化メチレン (10 ml) および1N水酸化ナトリウムで洗浄する。全ての液層を合わせ、有機層を分取し、硫酸マグネシウム

ムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノール混液で溶出し、メタノールから再結晶し、3-(チアゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.26g)を黄色結晶として得る。

mp: 83-84°C

IR (KBr, cm^{-1}): 2227

MASS: 187 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.66 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$), 7.83 (1H, ddd, $J=7.7, 1.3, 1.3$), 8.02 (1H, ddd, $J=7.9, 1.2, 1.2$), 8.26 (1H, dd, $J=1.5, 1.5$), 8.48 (1H, d, $J=0.5$), 9.17 (1H, d, $J=0.6$).

【0102】製造例46

3-(チアゾール-5-イル)安息香酸

mp: 244-245°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1699

MASS: 206 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.60 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$), 7.91-8.00 (2H, m), 8.15 (1H, dd, $J=1.5, 1.5$), 8.42 (1H, s), 9.14 (1H, s).

【0103】製造例47

4-カルボメトキシ-1-インダノン(1.14g)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

(6.0ml)の混合物を24時間還流する。冷却後、酢酸エチル(300ml)を加え、水(3回、各々100ml)、食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。ジイソプロピルエーテル(10ml)で粉碎し、一夜、風乾し、4-カルボメトキシ-2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-インダノン(1.22g)を褐色結晶として得る。

mp: 192-193°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1722, 1672

MASS: 246 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.21 (6H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.46 (1H, br s), 7.54 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$), 7.86 (1H, d, $J=6.4$), 8.09 (1H, dd, $J=7.6, 1.2$).

【0104】製造例48

4-カルボメトキシ-2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-インダノン(1.0g)、酢酸ホルムアミジン(2.0g)、トルエン(5ml)および酢酸(1ml)の混合物を2時間還流する。冷却後、溶媒を留去す

る。残渣を水/塩化メチレン(1:1, 100ml)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、有機層を分取し、水層を塩化メチレン(2回以上、各々25ml)で抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/メタノール混液で溶出し、エタノールから再結晶し、インデノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチル(0.26g)を黄色粉末として得る。

mp: 174-175°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1720

MASS: 227 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.73 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$), 8.20 (1H, dd, 7.7, 1.1), 8.34 (1H, d, 7.6), 9.06 (1H, s), 9.21 (1H, s).

【0105】製造例49

インデノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボン酸メチル(0.25g)、メタノール(10ml)および1N水酸化ナトリウム(5ml)の溶液を室温で4時間攪拌する。溶媒を留去し、水(10ml)を加え、1N塩酸(6ml)を滴下する。室温で60分間攪拌後、生成する沈殿を濾取し、水で洗浄し、40°C、減圧下で乾燥し、インデノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボン酸(206mg)を黄色粉末として得る。

mp: 282-284°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1707, 1695

MASS: 213 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.35 (2H, s), 7.71 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$), 8.18 (1H, d, $J=7.7$), 8.32 (1H, d, $J=6.6$), 9.04 (1H, s), 9.20 (1H, s), 13.3 (1H, br s).

【0106】製造例50

3-プロモ安息香酸メチル(1.08g)、シクロヘキセン(5.06ml)、酢酸パラジウム(56mg)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(152mg)のトリエチルアミン(10ml)中懸濁液を130°Cでスチール製オートクレーブで24時間加熱する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、30%塩化メチレンのn-ヘキサン中で溶出し、3-(3-メトキシカルボニルフェニル)シクロヘキセン(0.17g)を得る。

ESI-mass; m/z 239 (M+Na⁺)

NMR (CDCl₃): δ 1.6-2.4 (6H,

m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.92 (3H, s), 5.7-5.9 (2H, m), 7.3-7.6 (2H, m), 7.8-8.0 (2H, m)

【0107】製造例51

3-(3-メトキシカルボニルフェニル)シクロヘキセン(0.25g)のメタノール(2.5ml)とテトラヒドロフラン(2.5ml)中懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.62ml)を加え、3時間攪拌する。混合物に1N塩酸(1.6ml)を加える。生成する沈殿を濾取し、乾燥し、3-(3-カルボキシフェニル)シクロヘキセン(224mg)を得る。

ESI-mass; m/z 201 (M-H⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 1.6-2.4 (6H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 5.6-6.0 (2H, m), 7.3-7.6 (2H, m), 7.7-8.0 (2H, m)

【0108】製造例52

2-ヒドラジン安息香酸・塩酸塩(3.77g)とシクロペンタノン(1.77ml)の酢酸(5ml)中懸濁液を80℃で1.5時間攪拌する。混合物に6N塩酸(5ml)を加え、4時間還流する。混合物を冷却し、生成する沈殿を濾取し、メタノールで洗浄し、乾燥し、2,3-シクロペンテノインドール-7-カルボン酸(178mg)を得る。

APCI-mass; m/z 202 (M+H⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 2.4-2.6 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 6.98 (1H, t, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 10.82 (1H, s), 12.89 (1H, broad s)

【0109】製造例53

2-ヒドラジン安息香酸・塩酸塩(2.0g)の酢酸(8ml)中懸濁液に、ブタン-2-オン(0.9ml)の酢酸溶液を80℃で滴下して加える。80℃で1時間攪拌後、混合物に6N塩酸(8ml)を加え、混合物を100℃で更に5時間攪拌する。混合物に水(20ml)を加え、混合物を5℃に冷却する。生成する沈殿を濾取し、冷水およびジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、2,3-ジメチルインドール-7-カルボン酸(0.78g)を得る。

APCI-mass; 190 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 2.17 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.03 (1H, t, J=7.6Hz), 7.63 (2H, d, J=7.6Hz), 10.55 (1H, s), 12.08 (1H, brs)

【0110】製造例54

2-ヒドラジン安息香酸・塩酸塩(2.0g)の酢酸(8ml)中懸濁液にペンタン-2-オン(0.9ml)の酢酸溶液を80℃で滴下して加える。80℃で1時間攪拌後、混合物に6N塩酸(8ml)を加え、混合物を100℃で5時間攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチルと水との混合物中に入れる。有機層を分取し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで粉砕して、3-エチル-2-メチルインドール-7-カルボン酸(0.39g)を得る。

APCI-mass; 204 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, q, J=7.5Hz), 7.02 (1H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.78 (2H, m), 10.55 (1H, s), 12.85 (1H, brs)

【0111】製造例55

水素化ナトリウム(鉱油中懸濁、60%、0.113g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中懸濁液にカルバゾール-1-カルボン酸(0.30g)を室温で少しずつ加える。30分間攪拌後、混合物にヨウ化メチル(0.88ml)を加え、混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと水との混合物中に注ぎ、有機層を分取し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で乾燥し、残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、1%~3%酢酸エチルとn-ヘキサンの混液で溶出し、9-メチルカルバゾール-1-カルボン酸メチル(0.17g)を得る。

LD-mass; 262.2 (m/z, [M+Na]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 3.84 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.20-7.38 (2H, m), 7.54 (1H, dt, J=1.2, 7.1Hz), 7.67 (1H, d, J=8.3Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.23 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, dd=1.2, 7.8Hz)

【0112】製造例56

9-メチルカルバゾール-1-カルボン酸メチル(0.167g)のメタノール(5ml)およびテトラヒドロフラン(5ml)中懸濁液に4N水酸化ナトリウム水溶液(0.88ml)を加え、混合物を90℃で4時間加熱する。反応混合物の溶媒を減圧下で留去する。残渣を酢酸エチルと水の混合物中に注ぎ、6N塩酸でpH1付近に調整する。有機層を分取し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去し、残渣

をジイソプロピルエーテルで粉碎し、9-メチルカルバゾール-1-カルボン酸(153mg)を得る。

LD-mass; 226.1 (m/z, [M+Z]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ); 3.90 (3H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.35-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, d=8.2Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.21 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz)

【0113】実施例1

3-(イミダゾール-1-イル)アリニン(100mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に塩化ベンゾイル(0.073ml)とトリエチルアミン(0.088ml)を加える。混合物を2時間室温で攪拌し、ジクロロメタン溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテル(1:1 v/v)の混合物で粉碎し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド(0.07g)を得る。

mp: 155-158°C

IR (KBr): 1666, 1606 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.14 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.46 (1H, s)

MASS: 264 (M+1⁺)

【0114】実施例2

3-ベンゾイル安息香酸(70mg)のジクロロメタン(5ml)中懸濁液に塩化オキサリル(30μl)とN,N-ジメチルホルムアミドを一滴、0°Cで攪拌し加える。30分間0°Cで攪拌した後、混合物を0°C攪拌下で3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(49mg)とトリエチルアミン(108μl)のジクロロメタン溶液(3ml)に滴下する。一時間室温で攪拌した後、反応混合物を水(20ml)中に注ぎ、ジクロロメタン:メタノール=10:1(30ml)で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去する。生成した沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄しN-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-ベンゾイルベンズアミド(50ml)を得る。

mp: 166-167°C

IR (KBr): 3398, 3367, 3296, 3249, 3207, 3141, 3078, 2976, 1660, 1606 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.13 (1H, s), 7.36-7.41 (1H, m), 7.52

(1H, t, J=8.0Hz), 7.56-7.82 (8H, m), 7.96 (1H, d, J=7.7Hz), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.26-8.33 (2H, m), 10.64 (1H, s)

【0115】実施例3

実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-メチル-5-(ピロール-1-イル)ベンズアミド

mp: 80-83°C

IR (KBr): 3246, 3199, 3126, 3072, 3030, 2970, 2925, 1670, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.53 (3H, s), 6.35 (2H, t, J=2.1Hz), 7.09 (2H, t, J=2.1Hz), 2.18-7.53 (9H, m), 8.03-8.06 (2H, m)

【0116】(2) (1) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-ピフェニルカルボキサミド

mp: 155-156°C

IR (KBr): 3741, 3612, 3554, 3435, 3406, 3367, 3300, 1738, 1660 cm⁻¹

【0117】実施例4

3-フェニキ安息香酸(100mg)のジクロロメタン(5ml)溶液に3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(74mg)、4-ジメチルアミノピリジン(122mg)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(161mg)を室温で攪拌。一晚室温下で攪拌下に加えた後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。抽出物を5%硫酸水素カリウム水溶液と水で洗浄する。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルムとメタノール(100:1)の混合物で抽出し、イソプロピルエーテルと酢酸エチル(1:1)の混合物から再結晶して、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-フェノキシベンズアミド(107mg)を得る。

mp: 140-141°C

IR (KBr): 3248, 3140, 3111, 3070, 3032, 1662, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.02 (1H, s), 7.05-7.06 (1H, m), 7.15-7.22 (4H, m), 7.33-7.63 (8H, m), 7.86 (1H, s), 7.94-7.99 (1H, m), 8.23 (1H, s)

【0118】実施例5

実施例4と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド・塩酸塩

mp : 168-172°C

IR (KBr) : 3327, 3103, 3066, 2970, 2927, 2852, 1674, 1603 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 5.26-5.35 (2H, m), 6.19-6.24 (1H, m), 6.40-6.47 (1H, m), 7.06-7.95 (10H, m), 9.14 (1H, s)

【0119】(2) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(ピロール-1-イル)ベンズアミド・塩酸塩

mp : 129-133°C

IR (KBr) : 3402, 3107, 3060, 1676, 1606 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 6.37-6.41 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.60-7.75 (6H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 7.95 (1H, s), 9.14 (1H, s)

【0120】(3) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-メチル-4-インドールカルボキサミド

mp : 206-208°C

IR (KBr) : 3244, 3134, 3109, 3068, 3030, 2978, 2912, 1657, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.86 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.29 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.29-7.37 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.10 (1H, t, $J=1.9\text{Hz}$), 8.18 (1H, s), 10.39 (1H, s)

【0121】(4) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-インドールカルボキサミド

mp : 172-176°C

IR (KBr) : 3329, 3207, 3114, 1658, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.86 (1H,

s), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.33-7.40 (1H, m), 7.46-7.67 (5H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.39 (1H, br)

【0122】(5) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

mp : 177-179°C

IR (KBr) : 3425, 3303, 3269, 3213, 3147, 3101, 3035, 1662, 1608 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.18-7.21 (2H, m), 7.34-7.59 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.78-7.82 (1H, m), 7.92-7.95 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.90 (1H, s)

【0123】(6) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド

mp : 228-230°C

IR (KBr) : 3435, 3282, 3248, 3130, 3070, 3030, 1662, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.22 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.36-7.44 (3H, m), 7.47-7.67 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 8.09-8.19 (3H, m), 10.55 (1H, s)

【0124】(7) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2,6-ジメトキシ-3-(ピロール-1-イル)ベンズアミド

mp : 94-97°C

IR (KBr) : 3286, 3253, 3199, 3126, 2968, 2846, 1678, 1606 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.43 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.32 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.93 (2H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.16-7.37 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, s)

【0125】(8) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2,5-ジメトキシベンズアミド

mp : 163-166°C

IR (KBr) : 3425, 3404, 3369,

3317, 3097, 2835, 1666, 1608
cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.77 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.12-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J=6.8 Hz, 2.1 Hz), 7.62 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 7.92 (1H, t, J=1.6 Hz), 8.25 (2H, dd, J=3.4 Hz, 1.7 Hz), 9.69 (1H, t, J=1.3 Hz), 10.50 (1H, s)

【0126】実施例6

3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)アニリン (87mg) と1-フルオレンカルボン酸 (105mg) の塩化メチレン (2.5ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153mg) を加える。2時間後、薄層クロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (10:1) の混液で溶出する。溶出液を塩化メチレン-メタノール (10:1) の混液 (40ml) で希釈し、食塩水 (2回, 各々25ml) で洗浄し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (50:1) から塩化メチレン-メタノール (10:1) の混液で溶出し、N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド (0.15g) を得る。

mp : 118-121 °C

IR (KBr) : 3240, 1653 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.72 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.30-7.80 (7H, m), 7.84 (1H, d, J=8.1), 7.90-8.00 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=7.4 Hz), 10.44 (1H, br s) MASS : 366 (M+1⁺)

【0127】実施例7

実施例6と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-ビフェニルカルボキサミド

mp : 78-80 °C

IR (KBr) : 1658 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.72 (3H, s), 7.07 (1H, br s), 7.25 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.38-8.00 (12H, m), 8.23 (1H, br s), 10.44 (1H, br s)

MASS : 354 (M+1⁺)

【0128】(2) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-9-オキソ-1-フルオレンカルボキ

サミド

mp : 197-198 °C

IR (KBr) : 1685 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.14 (1H, s), 7.37-7.77 (9H, m), 7.89 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 8.17 (1H, s), 10.78 (1H, br s)

MASS : 366 (M+1⁺)

【0129】(3) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-ナフタレンカルボキサミド

mp : 213-215 °C

IR (KBr) : 1668 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.15 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.01-8.11 (5H, m), 8.21 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.62 (1H, s), 10.65 (1H, br s)

MASS : 314 (M+1⁺)

【0130】(4) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド

mp : 75-79 °C

IR (KBr) : 1674, 1658 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.14 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.57-7.81 (6H, m), 8.00-8.25 (5H, m), 10.80 (1H, br s)

MASS : 314 (M+1⁺)

【0131】(5) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド

mp : 209-211 °C

IR (KBr) : 1674 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.14 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.62-7.81 (3H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 7.96-8.11 (5H, m), 8.20 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.58 (1H, br s)

MASS : 408 (M+1⁺)

【0132】(6) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-チアゾール-4-イル)ベンズアミド

mp : 160-161 °C

IR (KBr) : 1656 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.14 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 7.9 Hz), 7.65 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.19-8.24 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 9.27 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.59 (1H, br s)
MASS : 347 ($M+1^+$)

【0133】(7) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

mp : 57-59 °C

IR (KBr) : 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.75 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 1.1 Hz, 1.1 Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 7.8 Hz), 7.68 (1H, dd, $J=1.3$ Hz, 1.3 Hz), 7.79 (1H, d, $J=\sim 7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=\sim 7$ Hz), 8.05-8.09 (2H, m), 8.14-8.19 (2H, m), 8.51 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 1.6 Hz), 10.56 (1H, s)

MASS : 361 ($M+1^+$)

【0134】(8) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

mp : 74-76 °C

IR (KBr) : 1662 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.49-7.57 (4H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.04-8.11 (3H, m), 8.21 (1H, s), 8.27-8.34 (2H, m), 8.62 (1H, s), 10.62 (1H, br s)

MASS : 423 ($M+1^+$)

【0135】実施例8

3-(イミダゾール-1-イル)アニリン (100 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に3-シアノ安息香酸 (92 mg) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.24 g) を加える。混合物を室温で5時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、3-

シアノ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド (0.17 g) を得る。

mp : 183-186 °C

IR (KBr) : 2229, 1672, 1612 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.14 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8$ Hz, 2H), 7.54 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.68 (1H, t, $J=2$ Hz), 7.78 (2H, t, $J=8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J=7$ Hz, 2H), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, dt, $J=7$ Hz, 2H), 8.43 (1H, d, $J=2$ Hz), 10.64 (1H, s)

MASS : 289 ($M+1^+$)

【0136】実施例9

実施例8と同様にして下記の化合物を得る。

(1) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド

mp : 171-174 °C

IR (KBr) : 1668, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.85 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.18 (1H, ddd, $J=8$ Hz, 2H, 1H), 7.35-7.60 (5H, m), 7.67 (1H, t, $J=2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.06 (1H, t, $J=2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.06 (1H, t, $J=2$ Hz), 8.19 (1H, s), 10.43 (1H, s)

MASS : 294 ($M+1^+$)

【0137】(2) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フルロレンカルボキサミド

mp : 170-172 °C

IR (Nujol) : 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.01 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.90 (11H, m), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s)

MASS : 352 ($M+1^+$)

【0138】(3) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-(1-ピロリル)ピリジン-2-カルボキサミド

mp : 157-159 °C

IR (KBr) : 1690 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.41 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.52 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=2$ Hz),

8. 73 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10. 88 (1H, s)
 MASS : 330 ($M+1^+$)
 【0139】 (4) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-9-オキソ-9H [1, 2-a] ピロロインドリン-6-カルボキサミド
 【0140】 mp : 255-259 °C
 IR (KBr) : 1690, 1615, 1560 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6. 42-6. 46 (1H, m), 6. 92 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7. 14 (1H, s), 7. 40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 53 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 60-7. 85 (5H, m), 8. 05 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 19 (1H, s), 10. 70 (1H, br s)
 MASS : 355 ($M+1^+$)
 【0141】 (5) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-7-ニトロフルオレン-1-カルボキサミド
 mp : 213-217 °C
 IR (KBr) : 1673, 1610 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4. 39 (2H, s), 7. 14 (1H, s), 7. 35-8. 40 (11H, m), 8. 52 (1H, s), 10. 66 (1H, s)
 MASS : 397 ($M+1^+$)
 【0142】 (6) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-ジベンゾチオフェン-カルボキサミド
 mp : 239-241 °C
 IR (KBr) : 1657, 1606 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7. 16 (1H, s), 7. 43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 50-7. 65 (3H, m), 7. 70-7. 90 (3H, m), 8. 00-8. 15 (2H, m), 8. 23 (1H, s), 8. 35-8. 50 (2H, m), 8. 66 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10. 73 (1H, s)
 MASS : 370 ($M+1^+$)
 【0143】 (7) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(3-チエニル)ベンズアミド
 mp : 155-160 °C
 IR (KBr) : 1666, 1606 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7. 14 (1H, s), 7. 39 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 45-8. 10 (10H, m), 8. 20 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 10. 53 (1H, s)
 MASS : 346 ($M+1^+$)
 【0144】 (8) 6-クロロ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-ジベンゾフランカルボキサミド

mp : 157-160 °C
 IR (KBr) : 1680, 1606 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7. 15 (1H, s), 7. 42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 50-8. 00 (7H, m), 8. 09 (1H, s), 8. 22 (1H, s), 8. 40-8. 45 (2H, m), 10. 70 (1H, br s)
 MASS : 388 ($M+1^+$)
 【0145】 (9) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-7-ニトロ-9-オキソフルオレン-1-カルボキサミド
 mp : 243-247 °C
 IR (KBr) : 1697, 1666, 1604 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7. 14 (1H, s), 7. 41 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 54 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 60-7. 75 (3H, m), 7. 85 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 99 (1H, s), 8. 15-8. 25 (3H, m), 8. 27 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8. 59 (1H, dd, $J=6\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 10. 77 (1H, s)
 MASS : 411 ($M+1^+$)
 【0146】 (10) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-(1-ピロリル)ベンズアミド
 mp : 187-191 °C
 IR (KBr) : 1666, 1608 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6. 33 (2H, t, $J=2\text{Hz}$), 7. 14 (1H, s), 7. 38 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 40-7. 60 (3H, m), 7. 68 (1H, s), 7. 75-7. 85 (3H, m), 8. 07 (2H, s), 8. 12 (1H, s), 8. 19 (1H, s), 10. 46 (1H, s)
 MASS : 329 ($M+1^+$)
 【0147】 (11) N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド
 mp : 145-155 °C
 IR (KBr) : 1672, 1612 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7. 14 (1H, s), 7. 41 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 54 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 68 (1H, s), 7. 76 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 90-8. 10 (3H, m), 8. 20 (1H, s), 8. 30 (1H, s), 9. 25 (2H, s), 10. 66 (1H, br s)
 MASS : 331 ($M+1^+$)

【0148】(12) N-[3-(イミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]-1-フルオレンカルボキサミド

mp : 127-131 °C

IR (KBr) : 1645, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.06 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.20-7.50 (5H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.15 (1H, br s)

MASS : 366 ($M+1^+$)

【0149】(13) N-[3-(イミダゾール-1-イル)-4-メチルフェニル]-1-フルオレンカルボキサミド

mp : 205-209 °C

IR (KBr) : 1664, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.13 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.30-7.90 (10H, m), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.50 (1H, s)

MASS : 366 ($M+1^+$)

【0150】(14) N-[3-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェニル-1-ジベンゾチオフェンカルボキサミド]

mp : 170-175 °C

IR (KBr) : 1655, 1614 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.75 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45-7.65 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.04-8.10 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.40-8.50 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.63 (1H, s)

MASS : 384 ($M+1^+$)

【0151】実施例10

3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(100mg)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液に60%水素化ナトリウム(鉱油中懸濁液 30mg)、2-メトキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸メチル(170mg)を室温下、攪拌下に加える。得られた混合物を一晚攪拌する。混合物を氷水(20ml)に注ぎ酢酸エチル(30ml)で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、クロロホルムで溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧下で

溶媒を留去し、得られた沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-イル)ベンズアミド(143mg)を得る。

mp : 162-163 °C

IR (Nujol) : 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.93 (3H, s), 6.26 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.25-7.39 (4H, m), 7.50 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.67-7.79 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s), 10.43 (1H, s)

【0152】実施例11

ベンザルフラリド(0.21g)のエタノール(10ml)溶液に3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(0.15g)を加える。混合物を20時間還流し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール(0-2%)で溶出する。得られた油状物をジイソプロピルエーテルで粉砕し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-(フェニルアセチル)ベンズアミド(0.17g)を得る。

mp : 158-161 °C

IR (Nujol) : 1695, 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.29 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.49 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.60-6.70 (2H, m), 7.00-7.15 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.40-7.80 (8H, m), 7.91 (1H, s), 8.19 (1H, s)

MASS : 382 ($M+1^+$)

【0153】実施例12

6-クロロ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-ジベンゾフランカルボキサミド(52mg)の酢酸(5ml)溶液に10%パラジウム-炭素(30mg)とギ酸アンモニウム(150mg)を加える。混合物を110°Cで8時間攪拌する。冷却後、触媒を濾過で取り除く。濾液の溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で順次洗浄する。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-ジベンゾフランカルボキサミド(22mg)を得る。

mp : 161-163 °C

IR (KBr) : 1678, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.15 (1H, s), 7.40-7.65 (5H, m), 7.71 (1H, s), 7.75-7.90 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.20-8.30 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 10.6

7 (1H, s)

MASS : 354 (M+1⁺)

【0154】実施例13

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-7-ニトロフルオレン-1-カルボキサミド (0.10 g) のメタノール (20 ml) 溶液に10%パラジウム-活性炭素 (20 mg) を加える。混合物を水素 (1 atm) 雰囲気中、室温下で8時間攪拌する。触媒を濾去する。濾液の溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、7-アミノ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド (0.07 g) を得る。

mp : 160-165 °C

IR (KBr) : 1657, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.03 (2H, s), 5.29 (2H, br s), 6.62 (1H, d, J=8Hz), 6.79 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.90 (8H, m), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, s), 10.49 (1H, br s)

MASS : 367 (M+1⁺)

【0155】実施例14

1-(3-アミノフェニル)イミダゾール (0.10 g) のジクロロメタン (10 ml) 中懸濁液に3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド (0.15 g) を加える。2時間室温で攪拌した後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、有機層を分取する。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1:2 v/v) から再結晶し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3,4-ジメトキシベンズアミド (0.06 g) を得る。

mp : 176-181 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1662, 1604

MASS : 324 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.85 (6H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, dd, J=2Hz, J=1Hz), 8.19 (1H, s), 10.28 (1H, s)

【0156】実施例15

1-(3-アミノフェニル)イミダゾール (71.5 mg) のジクロロメタン (10 ml) 中懸濁液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (140 mg) と2-ビフェニレンカルボン酸 (58 mg) を加える。室温で48時間攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、有機層

を分取する。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1:4 v/v) から再結晶し、N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ビフェニレン-2-カルボキサミド (65 mg) を得る。

mp : 200-203 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1676, 1612

MASS : 338 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.80-7.00 (5H, m), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, dt, J=9Hz, J=2Hz), 7.40-7.55 (2H, m), 7.66 (1H, t, J=2Hz), 7.73 (1H, d, J=9Hz), 8.03 (1H, t, J=2Hz), 8.17 (1H, s), 10.30 (1H, s)

【0157】実施例16

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2,3-ジメトキシベンズアミド

mp : 93-96 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1673, 1599

MASS : 324 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.10-7.25 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, t, J=8Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.01 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 10.47 (1H, s)

【0158】実施例17

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノベンズアミド

mp : 166-169 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1664, 1604

MASS : 307 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.98 (6H, s), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, s), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50 (1H, t, J=8Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.34 (1H, s)

【0159】実施例18

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-メチルベンズアミド

mp : 124-126 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1662, 1606

MASS: 278 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.41 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.30-7.60 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.18 (1H, s), 10.42 (1H, s)

【0160】実施例19

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

3-クロロ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド

mp: 179-182 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1606

MASS: 298 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=9Hz), 7.45-7.80 (5H, m), 7.94 (1H, dt, J=8Hz, J=2Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.56 (1H, s)

【0161】実施例20

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

3,5-ジメトキシ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド

mp: 133-137 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1685, 1604

MASS: 324 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.84 (3H, s), 6.75 (1H, t, J=2Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, t, J=8Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, t, J=2Hz), 8.19 (1H, s), 10.38 (1H, s)

【0162】実施例21

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

3,5-ジメトキシ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド

mp: 85-87 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1673, 1606

MASS: 308 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.20 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=8Hz), 7.20-7.60 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.15 (1H, s), 10.51 (1H, s)

【0163】実施例22

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-フルオレン-2-カルボキサミド

mp: 230-232 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1606

MASS: 352 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.06 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.60 (4H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 8.00-8.10 (4H, m), 8.21 (2H, d, J=7Hz), 10.50 (1H, s)

【0164】実施例23

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド

mp: 199-201 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1666, 1612

MASS: 344 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.93 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=9Hz, J=2Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, t, J=8Hz), 7.69 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=9Hz), 7.90-8.05 (3H, m), 8.10 (1H, t, J=2Hz), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, s), 10.55 (1H, s)

【0165】実施例24

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

6-ヒドロキシ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ナフタレン-2-カルボキサミド

mp: 265-275 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1648, 1606

MASS: 330 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.10-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (1H, t, J=8Hz), 7.68 (1H, t, J=1Hz), 7.75-8.00 (3H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.50 (1H, s)

【0166】実施例25

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)-4-メトキシフェニル]フルオレン-

1-カルボキサミド

mp: 235-241 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1674, 1608
MASS : 382 (M+1)
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.20-7.50 (4H, m), 7.50-7.85 (4H, m), 7.90 (2H, s), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.41 (1H, s)

【0167】実施例26

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N- [3- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド

mp : 251-220 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1604
MASS 406 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.78 (4H, br. s), 2.40-2.60 (4H, m), 4.21 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.30-7.65 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.56 (1H, s)

【0168】実施例27

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N- [3- (エトキシカルボニル) -5- (イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド

mp : 170-173 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1722, 1676, 1610

MASS : 424 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.24 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.30-7.50 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.35 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 10.76 (1H, s)

【0169】実施例28

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

N- [3- (2-メチルチオイミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド

mp : 180-183 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1604
MASS : 398 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.54 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.30-7.70 (6H, m), 7.75 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.16 (1H, s)

【0170】実施例29

3-フルオレンカルボン酸 (41mg) のジクロロメタン (5ml) 中懸濁液にN- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (75mg) と1- (3-アミノフェニル) イミダゾール (62mg) を加える。14時間室温で攪拌した後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、有機層を分取する。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロフィルム-メタノール (0-1% v/v) で溶出し、N- [3- (イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-3-カルボキサミド (22mg) を得る。

mp : 149-151 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1653, 1606
MASS : 352 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.04 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.55 (4H, m), 7.60-7.80 (4H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 10.53 (1H, s)

【0171】実施例30

3-アミノ-N-ベンジル-5- (イミダゾール-1-イル) ベンズアミド (80mg) のジクロロメタン (10ml) とN, N'-ジメチルホルムアミド (5ml) 中懸濁液にN- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド・塩酸 (105mg)、フルオレン-1-カルボン酸 (58mg) と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (7mg) を加える。7時間室温で攪拌した後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、有機層を分取する。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール (0-2%, v/v) で溶出し、N- [3- (ベンジルアミノカルボニル) -5- (イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド (65mg) を得る。

【0172】mp : 240-249 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1647, 1600

MASS: 485 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.24 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.25-7.45 (7H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (2H, s), 8.30 (1H, s), 9.16 (1H, br. t, $J=6\text{Hz}$), 10.70 (1H, s)

【0173】実施例31

3-イミダゾール-1-イルアニリン (80mg) と 2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸 (98mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (12mg) とジクロロメタン (2.5ml) の混合物に N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (153mg) (すべて溶解する) を加える。酢酸エチル (50ml) で希釈し水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (3回、毎回50ml)、食塩水 (50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルカラムで精製し、ジクロロメタン-メタノールで溶出し、ジイソプロピルエーテルで再結晶し、N-[3-イミダゾール-1-イル]フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド (92mg) を得る。

mp: 135-137 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3357, 1672

MASS: 306 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (2H, t, $J=8.8$), 4.77 (2H, t, $J=8.8$), 7.00 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=9.0$), 7.45-7.75 (5H, m), 8.00 (1H, dd, $J=1.9$, 1.9), 8.21 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0174】実施例32

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(5-メチルイミダゾール-1-イル)フェニル-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 225-227 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1666

MASS: 366 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.20 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=7.8$), 7.33-7.45 (2H, m), 7.50-7.6

5 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.86-8.00 (3H, m), 8.13 (1H, d, $J=6.7$), 10.58 (1H, br. s).

【0175】実施例33

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(オキサゾール-5-イル)フェニル-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 239-240 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1647

MASS: 353 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.22 (2H, s), 7.32-7.62 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.75-7.81 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=7$), 8.13 (1H, d, $J=6.7$), 8.28 (1H, br. s), 8.49 (1H, s), 10.50 (1H, s).

【0176】実施例34

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(チアゾール-5-イル)フェニル-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 218-220 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1645

MASS: 369 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.22 (2H, s), 7.36-7.66 (6H, m), 7.75-7.84 (2H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.12 (1H, s), 10.47 (1H, s).

【0177】実施例35

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

7-クロロ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 239-241 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1664

MASS: 386, 388 (Cl isotopes, M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.25 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.36-7.82 (8H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.2$), 8.08-8.19 (3H, m), 10.57 (1H, s).

【0178】実施例36

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(オキサゾール-5-イル)ベンズアミド

mp: 167-169 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1672

MASS: 331 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=9.0), 7.53 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.64-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, br d, J=8.6), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=8.0, 1.6), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 2.0), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=1.8, 1.8), 8.54 (1H, s), 10.60 (1H, s)

【0179】実施例37

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

mp: 77-84 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1683

MASS: 339 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.95 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.2), 7.52 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.60-7.65 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J=1, 1), 8.16 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=9.4), 10.83 (1H, s).

【0180】実施例38

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(チアゾール-4-イル)ベンズアミド (シュウ酸塩として)

mp: 136-138 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1670

MASS: 361 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.78 (3H, s), 7.25-7.33 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J=7.9, 7.9), 7.64 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.83-8.00 (3H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=1), 8.56 (1H, s), 9.26 (1H, d, J=1), 10.53 (1H, s).

【0181】実施例39

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(チアゾール-5-イル)ベンズアミド (フマル酸塩として)

mp: 168-169 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1662

MASS: 361 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.78 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=7.9), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 7.9), 7.63 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.73-7.83 (2H, m), 7.90-7.98 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.47 (1H, s) (fumaric acid at 6.62 (2H, s)).

【0182】実施例40

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(チアゾール-5-イル)ベンズアミド

mp: 185-186 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1664

MASS: 347 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=9.0), 7.53 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.64 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.68 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.0), 7.93-7.98 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J=1, 1), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J=1, 1), 8.45 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.58 (1H, s).

【0183】実施例41

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)ベンズアミド (フマル酸塩として)

mp: 90-93 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1676

MASS: 384 (free M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.72 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90-7.18 (2H, m), 7.22-7.54 (5H, m), 7.60-8.00 (6H, m), 8.22 (1H, s), 10.44 (1H, s).

【0184】実施例42

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(3-メチルフェニル)ベンズアミド

mp: 85-89 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1670

MASS: 368 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.41 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=1.1), 7.20-7.29 (2H,

m), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.67 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.80-7.96 (4H, m), 8.21 (1H, dd, J=1.1), 10.43 (1H, s).

【0185】実施例43

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(3-クロロフェニル)ベンズアミド

mp: 65-69 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1670

MASS: 388 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.72 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=1.1), 7.26 (1H, d, J=7.7), 7.42-8.00 (11H, m), 8.26 (1H, br s), 10.44 (1H, s).

【0186】実施例44

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ベンズアミド

mp: 110-111 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1664

MASS: 368 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=1.1), 7.23-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.62 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.66-7.72 (3H, m), 7.78-7.93 (4H, m), 8.21 (1H, dd, J=1.1), 10.43 (1H, s).

【0187】実施例45

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド

mp: 98-100 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1662

MASS: 384 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.25 (1H, d, J=7.9), 7.46 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.70-7.75 (3H, m), 7.80-7.93 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=1.1), 10.42 (1H, s).

【0188】実施例46

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェ

ニル]-3-(4-クロロフェニル)ベンズアミド

mp: 117-119 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1662

MASS: 388 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.72 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=1.1), 7.25 (1H, d, J=8.0), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 7.9), 7.54-7.62 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.72 (1H, s), 7.79-7.88 (3H, m), 7.89-8.01 (3H, m), 8.23 (1H, dd, J=1.1), 10.45 (1H, br s).

【0189】実施例47

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)フェニル-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 147-149 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1674

MASS: 380 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=7.8), 7.32-7.49 (3H, m), 7.53-7.66 (2H, m), 7.73-7.88 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=6.5), 8.12 (1H, J=6.7), 10.44 (1H, s).

【0190】実施例48

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(2-エチル-1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル-1-フルオレンカルボキサミド

mp: 112-113 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1674

MASS: 394 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.26 (3H, t, J=7.5), 2.72 (2H, q, J=7.5), 3.58 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=7.8), 7.35-7.49 (3H, m), 7.53-7.66 (2H, m), 7.72-7.88 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=6.5), 8.12 (1H, d, J=6.7), 10.44 (1H, s).

【0191】実施例49

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

mp: 184-185 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1676

MASS: 339 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, br s), 7.38-7.78 (7H, m), 7.91 (1H, br s), 8.16 (1H, br s), 10.90 (1H, s).

【0192】実施例50

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)フェニル-3-フェニルベンズアミド

mp: 61-65 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1672

MASS: 368 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (3H, s), 3.57 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.0), 7.40-7.56 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.76-7.97 (6H, m), 8.23 (1H, br s), 10.43 (1H, br s).

【0193】実施例51

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]-インデノ[3,2-d]チアゾール-7-カルボキサミド

mp: 247-248 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1660

MASS: 373 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.72 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=1.0), 7.25 (1H, br d, J=7.9), 7.46 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.58 (1H, dd, J=7.5, 7.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 9.22 (1H, s), 10.47 (1H, s).

【0194】実施例52

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-インデノ[3,2-d]チアゾール-7-カルボキサミド

mp: 242-244 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1674

MASS: 359 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.25 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=1.0), 7.40 (1H, d, J=7), 7.52 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.59-7.77 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J=7.4, 1.0), 8.06 (1H, d, J=1.9, 1.9), 8.18 (1H,

d, J=1.0), 9.22 (1H, s), 10.58 (1H, s).

【0195】実施例53

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

3-エトキシ-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド

mp: 124-126 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1666

MASS: 308 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.37 (3H, t, J=6.9), 4.12 (2H, q, J=6.9), 7.12-7.20 (2H, m), 7.36-7.57 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.2), 8.05 (1H, dd, J=1.8, 1.8), 8.18 (1H, s), 10.40 (1H, s).

【0196】実施例54

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル]インデノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

mp: 227-229 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1664

MASS: 368 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.73 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=0.8), 7.27 (1H, d, J=7.9), 7.47 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.72-7.86 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.7, 1.7), 8.06 (1H, d, J=6.8), 8.28 (1H, dd, J=6.8, 0.7), 9.03 (1H, s), 9.21 (1H, s), 10.55 (1H, s).

【0197】実施例55

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]インデノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

mp: >300 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 1676

MASS: 354 (M+1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.36 (2H, s), 7.14 (1H, br s), 7.40 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, d, J=8.0, 8.0), 7.68-7.80 (3H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.20 (1H, br s), 8.29 (1H, dd, J=6.7, 0.9), 9.04 (1H, s), 9.21 (1H, s), 10.68 (1H,

H, s).

【0198】実施例56

実施例31と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フェニルベンズアミド

mp: 196-197 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1664

MASS: 340 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.14 (1H, s), 7.33-7.58 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J=1.2, 1.2$), 7.76-7.89 (5H, m), 8.07-8.12 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.50 (1H, br s).

【0199】実施例57

1-フルオレンカルボン酸 (168 mg) と塩化オキサリル (0.17 ml) のジクロロメタン (3 ml) 中懸濁液にN, N'-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加え、2時間攪拌する。得られた溶液の溶媒を留去し、粗酸塩化物を得る。3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アニリン (128 mg) とピリジン

(0.20 ml) のジクロロメタン (2 ml) 中懸濁液に上記で得られた酸塩化物の溶液のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25 g 使用, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]フルオレンカルボキサミド (0.175 g) を得る。

APCI-mass; m/z 353 (M+H⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.23 (2H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.7-8.0 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s)

【0200】実施例58

1-フルオレンカルボン酸 (147 mg) と塩化オキサリル (0.15 ml) のジクロロメタン (3 ml) 中懸濁液にN, N'-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加え、2時間攪拌する。得られた溶液の溶媒を留去し、粗酸塩化物を得る。1-メチル-5-(3-アミノフェニル)-1, 3, 4-トリアゾール (122 mg) とピリジン (0.17 ml) のジクロロメタン (2 ml) 中の懸濁液に上記で得られた酸塩化物のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し炭酸水素ナトリウム水溶液と

食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25 g 使用, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N-[3-(1-メチル-1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)フェニル]フルオレンカルボキサミド (0.151 g) を得る。

APCI-mass; m/z 367 (M+H⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.3-7.7 (6H, m), 7.77 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.55 (1H, s)

【0201】実施例59

3-(ベンズイミダゾール-1-イル) アニリン (100 mg) とピリジン (0.12 ml) のジクロロメタン (2 ml) 中懸濁液にフルオレンカルボン酸クロリド (109 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25 g, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N-[3-(ベンズイミダゾール-1-イル)フェニル]フルオレンカルボキサミド (0.132 g) を得る。

ESI-mass; m/z 402 (M+H⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.22 (2H, s), 7.3-7.5 (5H, m), 7.6-7.9 (6H, m), 7.9-8.1 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.66 (1H, s)

【0202】実施例60

1-フルオレンカルボン酸 (0.068 g) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に塩化オキサリル (84 μ l) と触媒量のN, N'-ジメチルホルムアミド (2滴を順次室温下で加える。1時間室温下で攪拌後、反応混合物を減圧下で溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (2 ml) に吸収し、1-フルオレンカルボン酸クロリドを得る。3-(1-ベンジルイミダゾール-5-イル) アニリン (80 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液にピリジン (0.13 ml) と酸塩化物溶液を0℃で加える。1時間0℃で攪拌後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液 (10%) と食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣を得て、シリカゲル (50 ml) を用いたクロマトグラフィーにより精製し、0%-3%メタノールとジクロロメタンで溶出し、N-(1-ベンジルイミダゾール

ー5-イル) フェニル-1-フルオレンカルボキサミド (160mg) を得る。

APCI-mass; 442 (m/z, [M+H]⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): δ; 4.19 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.90-8.20 (18H, m), 10.40 (1H, s)

【0203】実施例61

カルバゾール-1-カルボン酸 (0.13g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (98mg) と1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩

(0.18g) を室温で加える。18時間室温下で攪拌後、反応混合物を水とジクロロメタンの混合物に吸収する。分取した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。減圧下で溶媒を留去し、残渣を得て、シリカゲル (50ml) を用いたクロマトグラフィーにより精製し、0%-5%メタノールとジクロロメタンで溶出し、N- (3-イミダゾール-1-イルフェニル) カルバゾール-1-カルボキサミド (0.118g) を得る。

LD-mass; 353.2 (m/z, [M+H]⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): 7.10-7.48 (5H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.63-7.79 (2H, m), 7.79-7.94 (1H, m), 8.05-8.24 (4H, m), 8.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 10.59 (1H, s), 11.54 (1H, s)

【0204】実施例62

3-エチル-2-メチルインドール-7-カルボン酸 (0.15g) のジクロロメタン (5ml) 溶液に3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (0.12g) と1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.28g) を室温で加える。18時間室温下で攪拌後、反応混合物を水とジクロロメタンの混合物に吸収する。分取した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。減圧下で溶媒を留去し、残渣を得て、メタノールで粉碎し、N- (3-イミダゾール-1-イルフェニル) -3-エチル-2-メチルインドール-7-カルボキサミド (0.127g) を得る。

APCI-mass; 345 (m/z, [M+H]⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): 1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.37 (3H, s), 2.68 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.52 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60-7.92 (4H, m), 8.10-8.30 (2H, m), 10.

41 (1H, s), 10.80 (1H, s)

【0205】実施例63

2, 3-ジメチルインドール-7-カルボン酸 (0.12g) のジクロロメタン (5ml) 溶液に3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (0.10g) と1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.24g) を室温で加える。18時間室温下で攪拌後、反応混合物を水とジクロロメタン混合物に吸収する。分取した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。減圧下で溶媒を留去し、残渣を得て、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、0%-5%メタノールとジクロロメタンで溶出し、N- (3-イミダゾール-1-イルフェニル) -2, 3-ジメチルインドール-7-カルボキサミド (0.118g) を得る。APCI-mass; 331 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.19 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.01-7.21 (2H, m), 7.30-7.91 (6H, m), 8.05-8.23 (2H, m), 10.41 (1H, s), 10.80 (1H, s)

【0206】実施例64

2, 3-シクロペンテノインドール-7-カルボン酸 (141mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (114mg) のジクロロメタン (5ml) 中懸濁液に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (201mg) を滴下し、3分間攪拌する。混合物に3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (111mg) と4-ジメチルアミノピリジン (94mg) を加え、5日間攪拌する。残渣の溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25g, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N- [3- (イミダゾール-1-イル) フェニル] -2, 3-シクロペンテノインドール-7-カルボキサミド (115mg, 47.9%) を得る。

APCI-mass; m/z 343 (M+H)⁺
NMR (DMSO-d₆, δ): δ; 2.4-2.6 (2H, m), 2.7.30 (4H, m), 7.08 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.3-7.7 (4H, m), 7.73 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.8-7.9 (1H, m), 8.1-8.2 (2H, m), 10.43 (1H, s), 11.02 (1H, s)

【0207】実施例65

9-メチルカルバゾール-1-カルボン酸 (0.103g) のジクロロメタン (2ml) 溶液に塩化オキサリル (0.12ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (2滴) を順次室温で加える。1時間室温下で攪拌後、反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタン

(5 ml) に吸収し、9-メチルカルバゾール-1-カルボン酸クロリドの溶液を得る。3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (73 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液にピリジン (0.18 ml) と酸塩化物溶液を0℃で加える。1時間0℃で攪拌後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液 (10%) と食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣を得て、シリカゲル (50 ml) を用いたクロマトグラフィーにより精製し、0%-3%メタノールとジクロロメタンで溶出し、N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル)-9-メチルカルバゾール-1-カルボキサミド (84 mg) を得る。

LD-mass; 367.2 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ); 3.85 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.48 (3H, m), 7.48-7.74 (5H, m), 7.74-7.88 (1H, m), 8.05-8.14 (1H, m), 8.14-8.30 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=1. H), 10.96 (1H, s)

【0208】実施例66

3-(3-カルボキシフェニル) シクロヘキセン (199 mg) と塩化オキサリル (0.2 ml) のジクロロメタン (2 ml) 中懸濁液にN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加え、2時間攪拌する。得られた溶液の溶媒を留去し、粗酸塩化物を得る。3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (157 mg) とピリジン (0.24 ml) のジクロロメタン (2 ml) 中懸濁液に上記で得られた酸塩化物のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25 g, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N-[3-(シクロヘキセン-3-イル) ベンゾイル]-3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (0.156 g) を得る。

APC1-mass; m/z 344 (M+H⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ 1.7-2.0 (2H, m), 2.0-2.4 (4H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 5.6-6.0 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.3-7.6 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.7-7.9 (3H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.40 (1H, s)

【0209】実施例67

2, 4-ジメトキシ-5-ニトロ安息香酸 (552 mg) と塩化オキサリル (0.5 ml) のジクロロメタン

(10 ml) 中懸濁液にN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加え、30分間攪拌する。得られた溶液の溶媒を留去し、粗酸塩化物を得る。3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (387 mg) とピリジン (0.59 ml) のジクロロメタン (7.5 ml) 中懸濁液に上記で得られた酸塩化物のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄する。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (シリカゲル 25 g, 2%メタノールのジクロロメタンで溶出)、N-(2, 4-ジメトキシ-5-ニトロベンゾイル)-3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (0.742 g) を得る。

APC1-mass; m/z 369 (M+H⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ): δ; 4.08 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 10.25 (1H, s)

【0210】実施例68

2-メトキシ-5-フェニル安息香酸 (0.286 g) のジクロロメタン (5 ml) の溶液に塩化オキサリル (1.5 ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を室温で順次加える。1時間室温で攪拌後、反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタン (5 ml) に吸収し、2-メトキシ-5-フェニルベンゾイルクロリドの溶液を得る。3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (0.2 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液にピリジン (0.52 ml) と酸塩化物溶液を0℃で加える。1時間0℃で攪拌後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液 (10%) と食塩水を順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥する。溶媒の留去によって残渣を得て、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル)-2-メトキシ-5-フェニルベンズアミド (0.335 g) を得る。

LD-mass; 370.2 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ); 3.96 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.22-7.60 (6H, m), 7.60-8.10 (7H, m), 8.19 (1H, s), 10.04 (1H, s)

【0211】実施例69

2-メチル-1-(3-ニトロフェニル) イミダゾール (80 mg) のメタノール (10 ml) 中懸濁液に10

%パラジウム-活性炭素 (10%, 10mg) を加え、1.5時間水素大気下で攪拌する。混合物を濾過し、溶媒を留去する。得られた粗アニリン誘導体をジクロロメタン (10ml) で溶解し、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (150mg) とフルオレン-1-カルボン酸 (83mg) を加える。室温で70分間攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウムに注ぎ、有機層を得る。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロフィルメタノール (0-2%, v/v) で溶出し、N-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド (30mg) を得る。

mp: 223-227°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1674, 1603

MASS: 366 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.35-7.70 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.57 (1H, s)

【0212】実施例70

N-[3-(エトキシカルボニル)-5-(イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド (1.44g) のエタノール (50ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.1ml) を加え、1時間60°Cで攪拌する。冷却後、1N塩酸 (5.1ml) を得られた溶液に加える。得られた沈殿物を集め、エタノールと水で順次洗浄し、3-(フルオレン-1-カルボキサミド)-5-(イミダゾール-1-イル) 安息香酸 (1.30g) を得る。

mp: >300°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1707, 1664, 1608

MASS: 394 (M-1⁻)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.24 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.25-8.35 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 10.72 (1H, s), 13.0-14.0 (1H, br. s)

【0213】実施例71

3-(フルオレン-1-カルボキサミド)-5-(イミ

ダゾール-1-イル) 安息香酸 (100mg) のジクロロメタン (10ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) 中の懸濁液にN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (97mg) とモルホリン (44 μ l) を加える。6時間室温下で攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、有機層を得る。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール (0-2%, v/v) で溶出し、N-[3-(モルホリノカルボニル)-5-(イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド (103mg) を得る。

mp: 148-156°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1604

MASS: 465 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.30-3.80 (8H, m), 4.23 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.30-7.50 (3H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.10-8.20 (2H, m), 8.26 (1H, s), 10.66 (1H, s)

【0214】実施例72

実施例71と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(アニリノカルボニル)-5-(イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド

mp: 263-266°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1657, 1603

MASS: 471 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.25 (2H, s), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.90 (4H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.30-8.35 (3H, m), 10.20-11.00 (2H, br. m)

【0215】実施例73

実施例71と同様にして下記の化合物を得る。

N-[3-(ジメチルアミノカルボニル)-5-(イミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド

mp: 130-140°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1673, 1616, 1604

MASS: 423 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.00 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.23 (2H,

s), 7.15 (1H, s), 7.30-7.50 (3H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=6Hz), 8.10-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, s), 10.65 (1H, s)

【0216】実施例74

1, 2-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -3-(2, 2-ジメトキシエチルアミノ) -3-[3-(フルオレン-1-カルボキサミド) フェニル] グアニジン (0.18g) のメタノール (10ml) 溶液に濃塩酸 (10ml) を加える。混合物を1時間室温下で攪拌し、炭酸水素ナトリウムとクロロホルムの間で分配する。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール (0-10%, v/v) を溶出し、N-[3-(2-アミノイミダゾール-1-イル) フェニル] フルオレン-1-カルボキサミド (30mg) を得る。

mp: 195-198 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1608

MASS: 367 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.20 (2H, s), 5.40 (2H, br s), 6.57 (1H, d, J=2Hz), 6.84 (1H, d, J=2Hz), 7.19 (1H, d, J=7Hz), 7.35-7.65 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=7Hz), 10.51 (1H, s)

【0217】実施例75

N-(3-イミダゾール-1-イル) フェニル-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド (1.36g)、鉄 (1.0g) と塩化アンモニウム (0.1g) のエタノール (10ml) と水 (5ml) の混合物を1時間還流し熱する。冷却後、セライトで濾過し、溶媒を留去する。食塩水とジクロロメタンをそれぞれ50mlずつ加え、分取し、再びジクロロメタン (もう2回、それぞれ25ml) で抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去する。シリカゲルカラムで精製し (ジクロロメタン-メタノールで溶出)、エタノールで再結晶し、2-アミノ-N-(3-イミダゾール-1-イル) フェニル-3-メトキシベンズアミド (0.65g) を白色結晶として得る。

mp: 161-162 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3481, 3334, 1649

MASS: 309 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.83 (3H, s), 6.09 (2H, br s), 6.62

(1H, dd, J=8.0, 8.0), 6.98 (1H, d, J=7.0), 7.12 (1H, d, J=1.3), 7.30-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.66 (1H, dd, J=1.3, 1.3), 7.71 (1H, d, J=8.7), 8.01 (1H, dd, J=2.0, 2.0), 8.17 (1H, s), 10.17 (1H, br s).

【0218】実施例76

実施例75と同様にして下記の化合物を得る。

2-アミノ-N-(3-イミダゾール-1-イル) フェニル-5-メトキシベンズアミド

mp: 186-187 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 1660

MASS: 309 (M+1)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.74 (3H, s), 5.92 (2H, br s), 6.74 (1H, d, J=8.9), 6.94 (1H, dd, J=8.9, 2.8), 7.12 (1H, d, J=1.0), 7.21 (1H, d, J=2.9), 7.35 (1H, d, J=9), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.65-7.71 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J=2.0, 2.0), 8.18 (1H, s), 10.19 (1H, s).

【0219】実施例77

N-(2, 4-ジメトキシ-5-ニトロベンゾイル) -3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (368mg) のメタノール (5ml) とテトラヒドロフラン (5ml) 中の懸濁液を10%パラジウム-炭素 (w/w, 50%湿った, 100mg) 4時間水素雰囲気下で水素添加する。触媒を濾去し、濾液の溶媒を留去し、イソプロパノール-イソプロピルエーテルで結晶化し、N-(2, 4-ジメトキシ-5-アミノベンゾイル) -3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (327mg) を得る。

APCI-mass; m/z 339 (M+H⁺)

NMR (DMSO- d_6 , δ): δ : 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.0Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s), 8.21 (1H, s), 10.16 (1H, s)

【0220】実施例78

N-(2, 4-ジメトキシ-5-アミノベンゾイル) -3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (135m

g) とピリジン (0.1 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 中懸濁液に 4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリド (98 mg) を加え、12 時間攪拌する。混合物を水中に注ぎ、生成した沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、N-[2, 4-ジメトキシ-5-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホン) アミノベンゾイル]-3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (173 mg) を得る。

APCl-mass; m/z 547 (M+H⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): δ; 3.47 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.7-8.0 (8H, m), 8.22 (1H, s), 9.84 (1H, s), 10.09 (1H, s)

【0221】実施例 79

N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル)-2-メトキシ-5-フェニルベンズアミド (38 mg) の塩化メチレン (1 ml) の攪拌溶液に三臭化ホウ素の塩化メチレン (1M, 1 ml) 溶液を -60℃ で加える。反応混合物を室温になるまで 4 時間放置する。溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-フェニルベンズアミド (51.6 mg) を得る。

LD-mass; 356.3 (m/z, [M+H]⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): 7.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.90 (9H, m), 7.96 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.15-8.40 (3H, m), 9.71 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.71 (1H, brs)

【0222】実施例 80

N-[3-(シクロヘキセン-3-イル)ベンゾイル]-3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (74 mg) のエタノール (2 ml) 中懸濁液をパラジウム-炭素 (10% w/w, 50% wet, 37 mg) で水素雰囲気中 6 時間水素添加する。触媒を濾去し、濾液の溶媒を留去し、N-(3-シクロヘキシルベンゾイル)-3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (58 mg) を得る。

APCl-mass; m/z 346 (M+H⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): 1.2-1.6 (5H, m), 1.7-1.9 (5H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.3-7.6 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.7-7.9 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, s), 10.39 (1H, s)

【0223】実施例 81

N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル) カルバゾール-1-カルボキサミド (47.4 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (1 ml) との混合溶液に、塩酸のジオキサン (4N, 0.1 ml) 中を室温で加える。溶媒を減圧下で留去し、ジイソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-イミダゾール-1-イルフェニル) カルバゾール-1-カルボキサミド・塩酸塩 (47.7 mg) を得る。

LD-mass; 353.2 (m/z, [M(free form)+H]⁺)
NMR (DMSO-d₆, δ): 7.11-7.80 (6H, m), 7.83-8.08 (2H, m), 8.08-8.31 (3H, m), 8.31-8.50 (2H, m), 9.61 (1H, s), 10.80 (1H, s), 11.53 (1H, s)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07D 249/08

263/32

277/28

401/12

403/12

405/12

409/12

413/12

417/12

487/04

498/04

識別記号

511

137

FI

C07D 249/08

263/32

277/28

401/12

403/12

405/12

409/12

413/12

417/12

487/04

521/00

511

137

521/00

498/04

1 1 2 Q

(72)発明者 富島 昌紀
神戸市東灘区青木 2 - 2 - 1 - 1420

(72)発明者 三宅 宏
京都市左京区浄土寺西田町86